

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BYANNLI 700 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita
BYANNLI 1 000 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato da 700 mg

Ogni siringa preriempita contiene 1092 mg di paliperidone palmitato in 3,5 mL equivalente a 700 mg di paliperidone

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato da 1 000 mg

Ogni siringa preriempita contiene 1560 mg di paliperidone palmitato in 5 mL equivalente a 1 000 mg di paliperidone

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile (iniezione) a rilascio prolungato.

La sospensione è di colore da bianco a biancastro. La sospensione è a pH neutro (circa 7,0).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BYANNLI, formulazione iniettabile a somministrazione semestrale, è indicato per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti che sono clinicamente stabili con le formulazioni di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile o trimestrale (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

I pazienti, adeguatamente trattati con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile in dosi da 100 mg o 150 mg (preferibilmente per quattro o più mesi) o con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione trimestrale in dosi da 350 mg o 525 mg (per almeno un ciclo di iniezioni) e che non necessitano di un aggiustamento della dose, possono passare a paliperidone palmitato iniettabile a cadenza semestrale.

BYANNLI per i pazienti adeguatamente trattati con iniezioni di paliperidone palmitato mensile
BYANNLI deve essere iniziato al posto della successiva somministrazione programmata di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile (± 7 giorni). Al fine di stabilire una dose di mantenimento coerente, si raccomanda che le ultime due somministrazioni di paliperidone palmitato iniettabile a cadenza mensile siano della stessa dose prima di iniziare BYANNLI. La dose di BYANNLI deve essere stabilita in base alla precedente dose di paliperidone palmitato iniettabile a cadenza mensile mostrata nella tabella seguente:

Passaggio a BYANLI per i pazienti adeguatamente trattati con somministrazioni di paliperidone palmitato mensile

Se l'ultima dose della somministrazione di paliperidone mensile è	Iniziare BYANLI alla seguente dose*
100 mg	700 mg
150 mg	1 000 mg

* Non vi sono dosi equivalenti di BYANLI per le dosi da 25 mg, 50 mg o 75 mg delle somministrazioni di paliperidone palmitato mensile, in quanto non sono state studiate.

BYANLI per i pazienti adeguatamente trattati con iniezioni di paliperidone palmitato trimestrale
BYANLI deve essere iniziato al posto della successiva somministrazione programmata di paliperidone palmitato iniettabile trimestrale (\pm 14 giorni). La dose di BYANLI deve essere stabilita in base alla precedente dose di paliperidone palmitato iniettabile a cadenza trimestrale mostrata nella tabella che segue:

Passaggio a BYANLI per i pazienti adeguatamente trattati con somministrazioni di paliperidone palmitato trimestrale

Se l'ultima dose della somministrazione di paliperidone trimestrale è	Iniziare BYANLI alla seguente dose*
350 mg	700 mg
525 mg	1 000 mg

* Non vi sono dosi equivalenti di BYANLI per le dosi da 175 mg o 263 mg delle somministrazioni di paliperidone palmitato trimestrale, in quanto non sono state studiate.

Dopo la dose iniziale, BYANLI deve essere somministrato una volta ogni 6 mesi. Se necessario, ai pazienti può essere somministrata l'iniezione fino a 2 settimane prima o fino a 3 settimane dopo il punto temporale programmato a 6 mesi (vedere anche il paragrafo *Dose dimenticata*).

Se necessario, l'aggiustamento della dose di BYANLI può essere effettuato ogni 6 mesi tra i livelli di dose da 700 mg e 1 000 mg sulla base della tollerabilità individuale del paziente e/o dell'efficacia. Per la natura a lunga durata d'azione di BYANLI, la risposta del paziente a una dose aggiustata può non risultare evidente per diversi mesi (vedere paragrafo 5.2). Se il paziente continua a presentare sintomi, deve essere gestito secondo la pratica clinica.

Passaggio da altri medicinali antipsicotici

I pazienti non devono passare direttamente da altri antipsicotici, in quanto BYANLI deve essere iniziato solo dopo che il paziente è stabilizzato con farmaci a somministrazione iniettabile a base di paliperidone palmitato a cadenza trimestrale o mensile.

Passaggio da BYANLI ad altri medicinali antipsicotici

Se si interrompe BYANLI, si devono tenere in considerazione le sue caratteristiche a rilascio prolungato.

Passaggio da BYANLI a paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile

Quando si effettua il passaggio da BYANLI a paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile, quest'ultimo deve essere somministrato al posto della successiva dose programmata di BYANLI, come mostrato nella tabella seguente. Non è necessario un dosaggio iniziale come descritto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di paliperidone palmitato a somministrazione mensile. La somministrazione di quest'ultimo deve poi essere continuata a intervalli mensili, come descritto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Dosi di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile per pazienti che effettuano il passaggio da BYANLI

Se l'ultima dose di BYANLI è	Iniziare paliperidone iniettabile a somministrazione mensile 6 mesi dopo alla seguente dose
700 mg	100 mg
1 000 mg	150 mg

Passaggio da BYANLI a paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione trimestrale

Quando i pazienti effettuano il passaggio da BYANLI a paliperidone palmitato iniettabile somministrazione trimestrale, quest'ultimo deve essere somministrato al posto della successiva dose programmata di BYANLI, come mostrato nella tabella seguente. Non è necessario un dosaggio iniziale come descritto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di paliperidone palmitato a somministrazione trimestrale. La somministrazione di quest'ultimo deve poi essere continuato a intervalli trimestrali, come descritto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Dosi di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione trimestrale per pazienti che effettuano il passaggio da BYANLI

Se l'ultima dose di BYANLI è	Iniziare paliperidone iniettabile a somministrazione trimestrale 6 mesi dopo alla seguente dose
700 mg	350 mg
1 000 mg	525 mg

Passaggio da BYANLI a compresse orali a rilascio prolungato di paliperidone con somministrazione giornaliera

Nel passare i pazienti da BYANLI alle compresse di paliperidone a rilascio prolungato, la somministrazione giornaliera delle compresse di paliperidone a rilascio prolungato deve essere iniziata 6 mesi dopo l'ultima dose di BYANLI e il trattamento deve proseguire con le compresse di paliperidone a rilascio prolungato come descritto nella tabella che segue. I pazienti precedentemente stabilizzati su dosi diverse di BYANLI possono raggiungere un'esposizione simile a paliperidone con le compresse di paliperidone a rilascio prolungato secondo i seguenti regimi di conversione:

Dosi delle compresse di paliperidone a rilascio prolungato per i pazienti che passano da BYANLI*

Se l'ultima dose di BYANLI è	Mesi dopo l'ultima dose di BYANLI		
	Da 6 mesi a 9 mesi	Da più di 9 mesi a 12 mesi	Più di 12 mesi
	Dose giornaliera delle compresse di paliperidone a rilascio prolungato		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1 000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Tutte le dosi delle compresse di paliperidone a rilascio prolungato con somministrazione giornaliera devono essere personalizzate per lo specifico paziente, prendendo in considerazione variabili quali i motivi del passaggio, la risposta al precedente trattamento con paliperidone, la gravità dei sintomi psicotici e/o la propensione agli effetti indesiderati.

Dose saltata

Finestra di somministrazione

BYANLI deve essere iniettato una volta ogni 6 mesi. Per evitare che una dose di BYANLI venga saltata, ai pazienti può essere somministrata l'iniezione fino a 2 settimane prima o fino a 3 settimane dopo il punto temporale programmato a 6 mesi.

Dosi saltate

Se la dose programmata viene saltata e il tempo trascorso dall'ultima iniezione è	Azione
fino a 6 mesi e 3 settimane	L'iniezione di BYANGLI deve essere somministrata appena possibile e, quindi, si deve riprendere il programma delle iniezioni a cadenza semestrale.
>6 mesi e 3 settimane fino a <8 mesi	L'iniezione di BYANGLI non deve essere somministrata. Utilizzare il regime raccomandato per un nuovo inizio con paliperidone palmitato iniettabile a cadenza mensile come mostrato nella tabella che segue.
da ≥8 mesi a ≤11 mesi	L'iniezione di BYANGLI non deve essere somministrata. Utilizzare il regime raccomandato per un nuovo inizio con paliperidone palmitato iniettabile a cadenza mensile come mostrato nella tabella che segue.
>11 mesi	L'iniezione di BYANGLI non deve essere somministrata. Iniziare nuovamente il trattamento con iniezioni di paliperidone palmitato a cadenza mensile, come descritto nelle informazioni sulla prescrizione per quel prodotto. Successivamente, BYANGLI può essere ripreso una volta che il paziente sia stato adeguatamente trattato con paliperidone palmitato iniettabile a cadenza mensile, preferibilmente per quattro o più mesi.

Regime raccomandato per il nuovo inizio dopo la sospensione di BYANGLI da >6 mesi e 3 settimane fino a < 8 mesi

Se l'ultima dose di BYANGLI era stata	Somministrare paliperidone palmitato iniettabile a cadenza mensile (nel muscolo deltoide ^a)	Successivamente, somministrare BYANGLI (nel gluteo)
	Giorno 1	1 mese dopo il Giorno 1
700 mg	100 mg	700 mg
1 000 mg	150 mg	1 000 mg

Regime raccomandato per il nuovo inizio dopo la sospensione di BYANGLI da ≥ 8 mesi fino a ≤ 11 mesi

Se l'ultima dose di BYANGLI era stata	Somministrare paliperidone palmitato iniettabile a cadenza mensile (nel muscolo deltoide ^a)		Successivamente, somministrare BYANGLI (nel gluteo)
	Giorno 1	Giorno 8	1 mese dopo il Giorno 8
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1 000 mg	100 mg	100 mg	1 000 mg

^a Vedere *Informazioni destinate agli operatori sanitari* per il prodotto iniettabile a base di paliperidone palmitato con somministrazione a cadenza mensile per la selezione dell'ago per l'iniezione nel deltoide basata sul peso corporeo.

Popolazioni speciali

Anziani

L'efficacia e la sicurezza negli anziani di età > 65 anni non sono state stabilite.

In generale, il dosaggio raccomandato di BYANNLI per i pazienti anziani con funzionalità renale normale è lo stesso di quello indicato per i pazienti adulti più giovani con funzionalità renale normale. Poiché i pazienti anziani possono presentare ridotta funzionalità renale, vedere il paragrafo *Compromissione renale* di seguito per le raccomandazioni posologiche nei pazienti con compromissione renale.

Compromissione renale

Sebbene BYANNLI non sia stato studiato sistematicamente in pazienti con compromissione renale, in tali pazienti le concentrazioni plasmatiche di paliperidone somministrato per via orale sono risultate aumentate (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

I pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da ≥ 50 a ≤ 80 mL/min), che sono stabilizzati con 100 mg di paliperidone palmitato iniettabile a cadenza mensile o con 350 mg di paliperidone palmitato iniettabile a cadenza trimestrale, possono passare a BYANNLI alla sola dose di 700 mg. La dose di BYANNLI da 1 000 mg non è raccomandata per i pazienti con compromissione renale lieve.

BYANNLI non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina < 50 mL/min).

Compromissione epatica

BYANNLI non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica. Sulla base dell'esperienza con paliperidone orale, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Poiché paliperidone non è stato oggetto di studio nei pazienti con compromissione epatica severa, si raccomanda cautela in tali pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BYANNLI nei bambini e negli adolescenti di età < 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

BYANNLI è destinato esclusivamente per l'uso intramuscolare in sede glutea. Non deve essere somministrato attraverso nessuna altra via. Ogni iniezione deve essere effettuata esclusivamente da un operatore sanitario che somministra la dose completa attraverso una singola iniezione. Il medicinale deve essere iniettato lentamente, in profondità nel quadrante esterno superiore del gluteo. Si deve tenere in considerazione uno scambio tra i due glutei per le future iniezioni in caso di disagio al sito di iniezione (vedere paragrafo 4.8).

L'ago per la somministrazione di BYANNLI è un ago a parete sottile da 0,9 mm x 38 mm, (20 gauge, 1,5 pollici), indipendentemente dal peso corporeo. BYANNLI deve essere somministrato utilizzando esclusivamente l'ago a parete sottile fornito nella confezione di BYANNLI. Gli aghi della confezione di paliperidone palmitato iniettabile a cadenza trimestrale o mensile o gli altri aghi disponibili in commercio non devono essere usati quando si somministra BYANNLI (vedere *Informazioni destinate agli operatori sanitari*).

Il contenuto della siringa preriempita deve essere ispezionato visivamente per verificare l'assenza di corpi estranei e di decolorazione prima della somministrazione. Questo prodotto altamente concentrato necessita di passaggi specifici per assicurare una risospensione completa.

È importante **agitare la siringa con la capsula di chiusura protettiva della siringa rivolta verso l'alto** attraverso un movimento su e giù **molto veloce** flettendo il polso **per almeno 15 secondi**. Lasciar **riposare brevemente, quindi agitare nuovamente** nello stesso modo, attraverso un movimento su e giù **molto veloce** flettendo il polso per **altri 15 secondi** per risospendere il medicinale. **Procedere immediatamente all'iniezione di BYANNLI**. Se trascorrono più di

cinque minuti prima della somministrazione dell'iniezione, agitare nuovamente la siringa, come indicato sopra per risospendere il medicinale (vedere *Informazioni destinate agli operatori sanitari*).

Somministrazione incompleta

BYANNLI è un prodotto altamente concentrato, che necessita di passaggi specifici per garantire una risospensione completa ed evitare ostruzioni dell'ago durante l'iniezione. Una corretta agitazione può ridurre la probabilità che non si riesca a completare l'iniezione. La spedizione e la conservazione della scatola in posizione orizzontale migliora la capacità di risospendere questo prodotto altamente concentrato. Seguire i dettagli nelle *Informazioni destinate agli operatori sanitari* per evitare di effettuare un'iniezione incompleta.

Tuttavia, in caso di dose iniettata in modo incompleto, la dose rimanente nella siringa non deve essere reiniettata né deve essere somministrata un'altra dose, in quanto è difficile stimare la proporzione della dose effettivamente somministrata. Il paziente deve essere attentamente monitorato e gestito in modo clinicamente appropriato fino alla successiva iniezione programmata di BYANNLI a cadenza semestrale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a risperidone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso in pazienti in stato di agitazione acuta o gravemente psicotico

BYANNLI non deve essere usato per gestire stati di agitazione acuta o di grave psicosi quando è richiesto il controllo immediato dei sintomi.

Intervallo QT

Si deve usare cautela quando paliperidone viene prescritto a pazienti con malattia cardiovascolare nota o anamnesi familiare di prolungamento del QT e nell'uso concomitante con altri medicinali ritenuti in grado di prolungare l'intervallo QT.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

Con paliperidone sono state segnalate manifestazioni di SNM, caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione dello stato di coscienza e livelli sierici di creatinfosfochinasi elevati. Ulteriori segni clinici possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e compromissione renale acuta. Se un paziente sviluppa segni o sintomi indicativi di SNM, paliperidone deve essere interrotto. Si deve tenere in considerazione la natura ad azione prolungata di BYANNLI.

Discinesia tardiva/sintomi extrapiramidali

I medicinali con proprietà antagoniste sui recettori della dopamina sono stati associati all'induzione di discinesia tardiva caratterizzata da movimenti ritmici e involontari, prevalentemente della lingua e/o del viso. Se si manifestano segni e sintomi di discinesia tardiva, deve essere presa in considerazione l'interruzione di tutti gli antipsicotici, incluso paliperidone. Si deve tenere in considerazione la natura ad azione prolungata di BYANNLI.

Si raccomanda cautela nei pazienti che ricevono sia gli psicostimolanti (ad es. metilfenidato) sia paliperidone in concomitanza, in quanto potrebbero manifestarsi sintomi extrapiramidali nell'aggiustamento di uno o entrambi i medicinali. Si raccomanda la sospensione graduale del trattamento con stimolanti (vedere paragrafo 4.5).

Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi

Eventi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi sono stati segnalati con paliperidone. I pazienti con un'anamnesi di un basso numero di globuli bianchi (WBC) clinicamente significativo o una leucopenia/neutropenia indotta da farmaci devono essere monitorati durante i primi mesi di terapia e si deve prendere in considerazione l'interruzione di BYANLI al primo segno di un calo clinicamente significativo nella conta leucocitaria in assenza di altri fattori causali. I pazienti con neutropenia clinicamente significativa devono essere attentamente monitorati per la presenza di febbre o di altri sintomi o segni di infezione e trattati prontamente se tali sintomi o segni si manifestano. I pazienti con neutropenia grave (conta assoluta dei neutrofili $<1 \times 10^9/L$) devono interrompere BYANLI e sottoporsi a controllo delle conte leucocitarie fino al miglioramento. Si deve tenere in considerazione la natura ad azione prolungata di BYANLI.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità possono manifestarsi anche in pazienti che hanno precedentemente tollerato risperidone orale o paliperidone orale (vedere paragrafo 4.8).

Iperglicemia e diabete mellito

Iperglicemia, diabete mellito ed esacerbazione di un diabete preesistente, inclusi il coma diabetico e la chetoacidosi, sono stati segnalati con paliperidone. Si consiglia un monitoraggio clinico appropriato in accordo con le linee guida utilizzate sull'uso degli antipsicotici. I pazienti trattati con BYANLI devono essere monitorati per la presenza di sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza), mentre i pazienti con diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per il peggioramento del controllo del glucosio.

Variazione del peso corporeo

Una variazione significativa del peso è stata segnalata con l'uso di BYANLI. Il peso deve essere regolarmente monitorato (vedere paragrafo 4.8).

Uso in pazienti con tumori dipendenti dalla prolattina

Studi su colture tissutali suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori della mammella negli esseri umani potrebbe essere stimolata dalla prolattina. Sebbene in studi clinici ed epidemiologici non sia stata finora dimostrata alcuna chiara associazione con la somministrazione di antipsicotici, si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi medica rilevante. Paliperidone deve essere usato con cautela nei pazienti con un tumore preesistente che possa essere dipendente dalla prolattina.

Ipotensione ortostatica

Paliperidone potrebbe indurre ipotensione ortostatica in alcuni pazienti sulla base delle sue attività di bloccante alfa adrenergico. BYANLI deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia cardiovascolare nota (ad es. insufficienza cardiaca, infarto del miocardio o ischemia miocardica, alterazioni del sistema di conduzione cardiaco), malattia cerebrovascolare o condizioni che predispongono il paziente a ipotensione (ad es. disidratazione e ipovolemia).

Convulsioni

BYANLI deve essere usato con cautela in pazienti con un'anamnesi di convulsioni o altre condizioni che potrebbero abbassare la soglia convulsiva.

Compromissione renale

Le concentrazioni plasmatiche di paliperidone risultano aumentate nei pazienti con compromissione renale. I pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da ≥ 50 mL/min a

≤80 mL/min), che sono stabilizzati con paliperidone palmitato iniettabile a cadenza mensile o con paliperidone palmitato iniettabile a cadenza trimestrale, potrebbero passare a BYANLI (vedere paragrafo 4.2). La dose di BYANLI da 1 000 mg non è raccomandata per i pazienti con compromissione renale lieve. BYANLI non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina <50 mL/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati per i pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C). Si raccomanda cautela nel caso in cui paliperidone venga utilizzato in questi pazienti.

Pazienti anziani con demenza

BYANLI non è stato studiato nei pazienti anziani affetti da demenza. BYANLI non è raccomandato per il trattamento di pazienti anziani con demenza a causa dell'aumentato rischio di mortalità globale e reazioni cerebrovascolari avverse.

L'esperienza derivata da risperidone indicata di seguito viene considerata valida anche per paliperidone.

Mortalità globale

In una meta analisi di 17 studi clinici controllati, i pazienti anziani con demenza trattati con altri antipsicotici atipici, tra cui risperidone, aripiprazolo, olanzapina e quetiapina presentavano un rischio aumentato di mortalità rispetto al placebo. Tra quelli trattati con risperidone, la mortalità era del 4% rispetto al 3,1% per il placebo.

Reazioni avverse cerebrovascolari

In studi clinici randomizzati, controllati con placebo, nella popolazione affetta da demenza è stato osservato un aumento di circa 3 volte del rischio di reazioni avverse cerebrovascolari quando trattata con alcuni antipsicotici atipici, compresi risperidone, aripiprazolo e olanzapina. Il meccanismo di questo aumento del rischio non è noto.

Malattia Parkinson e demenza a corpi di Lewy (DLB)

I medici devono valutare i rischi rispetto ai benefici nel prescrivere BYANLI a pazienti con malattia di Parkinson o DLB, poiché entrambi i gruppi possono essere a maggior rischio di SNM, oltre a presentare una maggiore sensibilità agli antipsicotici. Le manifestazioni di tale aumento della sensibilità possono includere confusione, ottundimento, instabilità posturale con frequenti cadute in aggiunta ai sintomi extrapiramidali.

Priapismo

È stato riportato che i medicinali antipsicotici (incluso paliperidone) con effetti di blocco alfa adrenergico inducono priapismo. I pazienti devono essere informati che qualora il priapismo non si risolve entro 4 ore, devono cercare assistenza medica con urgenza.

Regolazione della temperatura corporea

Ai farmaci antipsicotici è stata attribuita la compromissione della capacità del corpo di abbassare la temperatura corporea centrale. Si consiglia di prestare particolare attenzione nel prescrivere BYANLI a pazienti che potrebbero essere esposti a condizioni che possono contribuire ad un aumento della temperatura corporea centrale, come ad es., esercizio fisico intenso, esposizione a calore estremo, trattamento concomitante di medicinali ad attività anticolinergica, o essere soggetti a disidratazione.

Tromboembolia venosa (TEV)

Sono stati segnalati casi di TEV con i medicinali antipsicotici. Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per la TEV, tutti i possibili fattori di rischio per la TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con BYANLI e devono essere intraprese misure preventive.

Effetto antiemetico

È stato osservato un effetto antiemetico negli studi preclinici con paliperidone. Se tale effetto si manifestasse negli esseri umani potrebbe mascherare i segni e i sintomi di un sovradosaggio con alcuni medicinali o di condizioni quali ostruzione intestinale, sindrome di Reye e tumore cerebrale.

Somministrazione

Occorre prestare attenzione per evitare l'iniezione involontaria di BYANLI in un vaso sanguigno.

Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS)

L'IFIS è stata osservata durante la chirurgia della cataratta nei pazienti trattati con medicinali con effetto antagonista dei recettori alfa 1-adrenergici, come BYANLI (vedere paragrafo 4.8).

L'IFIS può aumentare il rischio di complicanze oculari durante e dopo l'intervento chirurgico. L'impiego attuale o pregresso di medicinali con effetto antagonista dei recettori alfa 1-adrenergici deve essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'intervento chirurgico. Il potenziale beneficio dato dall'interruzione della terapia di blocco del recettore alfa 1 prima della chirurgia della cataratta non è stato stabilito e deve essere valutato rispetto al rischio di interrompere la terapia antipsicotica.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente senza sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Si consiglia di prestare attenzione quando si prescrive BYANLI con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, ad es. gli antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, disopiramide) e gli antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo), alcuni antistaminici, alcuni antibiotici (ad es. fluorochinoloni), alcuni altri antipsicotici e alcuni antimalarici (ad es. meflochina). Questo è un elenco indicativo e non esaustivo.

Potenziale influenza di BYANLI su altri medicinali

Non si ritiene che paliperidone possa causare interazioni farmacocinetiche clinicamente significative con medicinali che vengono metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450.

Dati gli effetti primari sul sistema nervoso centrale (SNC) di paliperidone (vedere paragrafo 4.8), BYANLI deve essere usato con cautela in combinazione con altri medicinali che agiscono a livello centrale, ad es. ansiolitici, la maggior parte degli antipsicotici, ipnotici, oppiacei, ecc. oppure alcol.

Paliperidone potrebbe antagonizzare l'effetto di levodopa e di altri agonisti della dopamina. Se tale combinazione è ritenuta necessaria, in particolare nella malattia di Parkinson all'ultimo stadio, deve essere prescritta la più bassa dose efficace di ciascun trattamento.

A causa del suo potenziale di indurre ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4), si potrebbe osservare un effetto cumulativo quando BYANLI viene somministrato con altri medicinali che hanno questo potenziale, ad es. altri antipsicotici, triciclici.

Si consiglia cautela se paliperidone viene somministrato in combinazione con altri medicinali noti per abbassare la soglia convulsiva (ovvero, fenotiazine o butirrofenoni, triciclici o SSRI, tramadolo, meflochina, ecc.).

La somministrazione concomitante per via orale di compresse di paliperidone a rilascio prolungato allo stato stazionario (12 mg una volta al giorno) con compresse di sodio valproato a rilascio prolungato (da 500 mg a 2000 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti sulla farmacocinetica allo stato stazionario di valproato.

Non è stato eseguito alcuno studio di interazione tra BYANNLI e il litio, tuttavia, è improbabile che si verifichi un'interazione farmacocinetica.

Potenziale influenza di altri medicinali su BYANNLI

Studi *in vitro* indicano che CYP2D6 e CYP3A4 potrebbero essere minimamente coinvolti nel metabolismo di paliperidone, ma non ci sono indicazioni *in vitro* né *in vivo* che questi isoenzimi abbiano un ruolo significativo nel metabolismo di paliperidone. La somministrazione concomitante di paliperidone per via orale con paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, non ha mostrato effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di paliperidone.

La somministrazione concomitante di paliperidone a rilascio prolungato per via orale una volta al giorno con carbamazepina 200 mg due volte al giorno ha causato una riduzione di circa il 37% nelle C_{max} e AUC medie di paliperidone allo stato stazionario. Questa riduzione è causata, in misura sostanziale, da un aumento del 35% nella clearance renale di paliperidone, probabilmente a seguito dell'induzione della P-gp renale da parte della carbamazepina. Una riduzione minore nella quantità di principio attivo escreto immodificato nelle urine suggerisce che vi è stato un effetto limitato sul metabolismo del CYP o sulla biodisponibilità di paliperidone durante la somministrazione concomitante di carbamazepina. Riduzioni maggiori nelle concentrazioni plasmatiche di paliperidone potrebbero verificarsi con dosi più elevate di carbamazepina. All'inizio di un trattamento con carbamazepina, la dose di BYANNLI deve essere nuovamente valutata e aumentata, se necessario. Al contrario, in caso di interruzione della terapia con carbamazepina, la dose di BYANNLI deve essere nuovamente valutata e ridotta, se necessario. Si deve tenere in considerazione la natura ad azione prolungata di BYANNLI.

La somministrazione concomitante di una singola dose per via orale di una compressa a rilascio prolungato di paliperidone da 12 mg con compresse a rilascio prolungato di sodio valproato (due compresse da 500 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di circa il 50% nella C_{max} e nell'AUC di paliperidone, probabilmente a seguito di un aumento dell'assorbimento orale. Poiché non è stato osservato alcun effetto sulla clearance sistemica, non ci si aspetta un'interazione clinicamente significativa tra le compresse a rilascio prolungato di sodio valproato e l'iniezione intramuscolare in sede glutea di BYANNLI. Questa interazione non è stata studiata con BYANNLI.

Uso concomitante di BYANNLI con risperidone o paliperidone orale

Dal momento che paliperidone è il principale metabolita attivo di risperidone, è necessario prestare attenzione quando BYANNLI viene somministrato in concomitanza con risperidone o con paliperidone per via orale per lunghi periodi di tempo. I dati sulla sicurezza che riguardano l'uso concomitante di BYANNLI con altri antipsicotici sono limitati.

Uso concomitante di BYANNLI con psicostimolanti

L'uso concomitante di psicostimolanti (ad es. metilfenidato) con paliperidone può portare a sintomi extrapiramidali quando si apportano modifiche a uno o a entrambi i trattamenti (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Si prevede che l'esposizione plasmatica a paliperidone dopo una singola dose di BYANLI rimanga fino a 4 anni (vedere paragrafo 5.2). Questo deve essere preso in considerazione quando si inizia il trattamento in donne in età fertile, considerando una possibile futura gravidanza o allattamento. BYANLI deve essere usato nelle donne che pianificano una gravidanza solo se strettamente necessario.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di paliperidone in gravidanza. Paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare e paliperidone somministrato per via orale non sono risultati teratogeni negli studi sugli animali, ma sono stati osservati altri tipi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I neonati esposti a paliperidone durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse tra cui sintomi extrapiramidali e/o da astinenza, che possono variare in gravità e durata dopo il parto. Vi sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere attentamente monitorati.

Paliperidone è stato rilevato nel plasma fino a 18 mesi dopo una singola dose di paliperidone palmitato iniettabile trimestrale. Si prevede che l'esposizione plasmatica a paliperidone dopo una singola dose di BYANLI rimanga fino a 4 anni (vedere paragrafo 5.2). L'esposizione materna a BYANLI prima e durante la gravidanza potrebbe portare a reazioni avverse nel neonato. BYANLI non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

Paliperidone viene escreto nel latte materno in misura tale che sono probabili effetti sul neonato allattato al seno se vengono somministrate dosi terapeutiche a donne che allattano. Poiché si prevede che una singola dose di BYANLI rimanga fino a 4 anni nel plasma (vedere paragrafo 5.2), i neonati allattati al seno possono essere a rischio anche per la somministrazione di BYANLI molto prima dell'allattamento al seno. Le pazienti attualmente in trattamento o che sono state trattate negli ultimi 4 anni con BYANLI non devono allattare.

Fertilità

Non vi sono stati effetti rilevanti osservati negli studi non clinici.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Paliperidone ha un'influenza minore o moderata sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, a causa dei potenziali effetti a carico del sistema nervoso e della vista, come sedazione, sonnolenza, sincope, visione offuscata (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, ai pazienti deve essere consigliato di non guidare o usare macchinari fino a quando non sia nota la loro suscettibilità individuale a BYANLI.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza riportate in $\geq 5\%$ dei pazienti nella sperimentazione clinica randomizzata, in doppio cieco, controllata con farmaco attivo di BYANLI sono state infezione delle vie respiratorie superiori, reazione in sede di iniezione, aumento ponderale, cefalea e Parkinsonismo.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti sono tutte le reazioni avverse che sono state segnalate con paliperidone per categoria di frequenza stimata da sperimentazioni cliniche di paliperidone palmitato. Si applicano i termini e le frequenze seguenti: *molto comune* ($\geq 1/10$); *comune* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *non comune* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); *raro* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); *molto raro* ($< 1/10\ 000$) e *non nota* (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse				
	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota ^a
Infezioni ed infestazioni		infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie, influenza	infezione polmonare, bronchite, infezione delle vie respiratorie, sinusite, cistite, infezione auricolare, tonsillite, onicomicosi, cellulite, ascesso sottocutaneo	infezione oculare, acarodermatite	
Patologie del sistema emolinfopoietico			conta dei leucociti diminuita, anemia	neutropenia, trombocitopenia, conta eosinofila aumentata	agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità		reazione anafilattica
Patologie endocrine		iperprolattinemia ^b		inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, presenza di glucosio nelle urine	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		iperglicemia, peso aumentato, peso diminuito, appetito ridotto	diabete mellito ^d , iperinsulinemia, appetito aumentato, anoressia, trigliceridi ematici aumentati, colesterolo ematico aumentato	chetoacidosi diabetica, ipoglicemia, polidipsia	intossicazione da acqua

Disturbi psichiatrici	insonnia ^c	agitazione, depressione, ansia	disturbi del sonno, mania, libido diminuita, nervosismo, incubi	catatonia, stato confusionale, sonnambulismo, affettività appiattita, anorgasmia	disturbo dell'alimentazione correlato al sonno
Patologie del sistema nervoso		parkinsonismo ^c , acatisia ^c , sedazione/sonnolenza, distonia ^c , capogiro, discinesia ^c , tremore, cefalea	discinesia tardiva, sincope, iperattività psicomotoria, capogiri posturali, alterazioni dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia	sindrome neurolettica maligna, ischemia cerebrale, mancanza di risposta agli stimoli, perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza, convulsioni ^c , disturbi dell'equilibrio, coordinazione anomala, titubazione della testa	coma diabetico
Patologie dell'occhio			visione offuscata, congiuntivite, occhio secco	glaucoma, disturbi del movimento oculare, occhio roteante, fotofobia, lacrimazione aumentata, iperemia oculare	sindrome (intraoperatoria) dell'iride a bandiera
Patologie dell'orecchio e del labirinto			vertigini, tinnito, dolore alle orecchie		
Patologie cardiache		tachicardia	blocco atrioventricolare, disturbo della conduzione, prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, sindrome da tachicardia ortostatica posturale, bradicardia, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni	fibrillazione atriale, aritmia sinusale	

Patologie vascolari		ipertensione	ipotensione, ipotensione ortostatica	embolia polmonare, trombosi venosa, rossore	Ischemia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		tosse, congestione nasale	dispnea, dolore faringolaringeo, epistassi	sindrome da apnea del sonno, congestione polmonare, congestione delle vie respiratorie, rantoli, respiro sibilante	iperventilazione, infezione polmonare da aspirazione, disfonia
Patologie gastrointestinali		dolore addominale, vomito, nausea, stipsi, diarrea, dispepsia, mal di denti	disagio addominale, gastroenterite, disfagia, bocca secca, flatulenza	pancreatite, ostruzione intestinale, lingua tumefatta, incontinenza fecale, fecaloma, cheilite	ileo
Patologie epatobiliari		transaminasi aumentate	gamma-glutamilttransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati		ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			orticaria, prurito, eruzione cutanea, alopecia, eczema, secchezza cutanea, eritema, acne	eruzione da farmaci, ipercheratosi, dermatite seborroica, forfora	sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica, angioedema, alterazione del colore della pelle
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		dolore muscoloscheletrico, mal di schiena, artralgia	creatina fosfochinasi ematica aumentata, spasmi muscolari, rigidità articolare, debolezza muscolare	rabdomiolisi, tumefazione articolare	postura anomala
Patologie renali e urinarie			incontinenza urinaria, pollachiuria, disuria	ritenzione urinaria	

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali					Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		amenorrea	disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione, disturbi mestruali ^e , ginecomastia, galattorrea, disfunzione sessuale, dolore al seno	priapismo, fastidio mammario, ingorgo della mammella, aumento di volume mammario, secrezione vaginale	
Patologie generale condizioni relative alla sede di somministrazione		piressia, astenia, stanchezza, reazione in sede di iniezione	edema della faccia, edema ^e , temperatura corporea aumentata, andatura anormale, fastidio al torace, dolore toracico, malessere, indurimento	ipotermia, brividi, sete, sindrome da astinenza da sostanza d'abuso, ascesso in sede di iniezione, cellulite in sede di iniezione, cisti in sede di iniezione, ematoma in sede di iniezione	temperatura corporea diminuita, necrosi in sede di iniezione, ulcera in sede di iniezione
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			caduta		

^a La frequenza di queste reazioni avverse è definita come “non nota” in quanto non sono state osservate in studi clinici su paliperidone palmitato. Queste originano sia da segnalazioni spontanee post marketing per le quali la frequenza non può essere stabilita sia da studi clinici su risperidone (qualsiasi formulazione) o paliperidone orale e/o report post marketing.

^b Fare riferimento a “Iperprolattinemia”, di seguito.

^c Fare riferimento a “Sintomi extrapiramidali”, di seguito.

^d Nelle sperimentazioni controllate con placebo, il diabete mellito è stato segnalato nello 0,32% dei soggetti trattati con paliperidone palmitato iniettabile a cadenza mensile rispetto a un tasso dello 0,39% nel gruppo placebo. L'incidenza complessiva da tutte le sperimentazioni cliniche è stata pari allo 0,65% in tutti i soggetti trattati con paliperidone palmitato iniettabile a cadenza mensile.

^e **Insomnia include:** insomnia iniziale, insomnia intermedia; **Convulsioni include:** convulsioni da grande male; **Edema include:** edema generalizzato, edema periferico, edema improntabile; **Disturbi mestruali include:** ritardo della mestruazione, mestruazione irregolari, oligomenorrea.

Effetti indesiderati notati con le formulazioni di risperidone

Paliperidone è il metabolita attivo di risperidone, pertanto, i profili delle reazioni avverse di questi composti (incluse le formulazioni sia orali sia iniettabili) sono reciprocamente pertinenti.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazione anafilattica

Raramente, durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di reazione anafilattica dopo l'iniezione con paliperidone palmitato a somministrazione mensile in pazienti che in precedenza avevano tollerato risperidone orale o paliperidone orale (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni al sito di iniezione

Nella sperimentazione clinica di BYANNLI, il 10,7% dei soggetti ha riportato una reazione avversa correlata al sito di iniezione (4,5% nei soggetti trattati con il comparatore paliperidone palmitato iniettabile a cadenza trimestrale). Nessuno di tali eventi è stato grave o ha portato all'interruzione del farmaco. In base alle valutazioni cliniche dello sperimentatore, indurimento, arrossamento e gonfiore erano assenti o lievi nel $\geq 95\%$ delle valutazioni. Il dolore al sito di iniezione valutato dai soggetti in base a una scala analogico-visiva era basso e diminuiva di intensità nel tempo.

Sintomi extrapiramidali (EPS)

Nella sperimentazione clinica di BYANNLI, sono stati segnalati acatisia, discinesia, distonia, parkinsonismo e tremore rispettivamente nel 3,6%, nell'1,5%, nello 0,6%, nel 5,0% e nello 0,2% dei soggetti.

Gli EPS includevano un'analisi aggregata dei seguenti termini: parkinsonismo (include disturbi extrapiramidali, sintomi extrapiramidali, fenomeno on-off, malattia di Parkinson, crisi parkinsoniana, ipersecrezione salivare, rigidità muscoloscheletrica, parkinsonismo, scialorrea, rigidità a ruota dentata, bradicinesia, ipocinesia, maschera di Parkinson, tensione muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana, riflesso glabellare anormale e tremore parkinsoniano a riposo), acatisia (include acatisia, irrequietezza, ipercinesia e sindrome delle gambe senza riposo), discinesia (include discinesia, corea, disturbo del movimento, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclono), distonia (include distonia, spasmo cervicale, emprostotono, crisi oculogira, distonia oromandibolare, riso sardonico, tetania, ipertonica, torcicollo, contrazioni muscolari involontarie, contrattura muscolare, blefarospasmo, oculogiro, paralisi della lingua, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurototo, spasmo della lingua e trisma) e tremore (include tremore, tremore d'azione).

Modifiche nel peso corporeo

Nella sperimentazione clinica di BYANNLI della durata di 12 mesi, il numero di soggetti con variazione percentuale anomala del peso dal basale in doppio cieco all'endpoint in doppio cieco viene presentato nella tabella seguente. La variazione media complessiva del peso dal basale in doppio cieco all'endpoint in doppio cieco è stata + 0,10 kg per il gruppo BYANNLI e + 0,96 kg per il gruppo paliperidone palmitato a cadenza trimestrale. Nei soggetti di 18-25 anni di età, è stata osservata una variazione ponderale media (DS) di 0,65 (4,955) kg nel gruppo BYANNLI e di +4,33 (7,112) kg nel gruppo paliperidone palmitato a cadenza trimestrale. Nei soggetti in sovrappeso (IMC da 25 a <30), è stata osservata una variazione ponderale media di 0,53 kg nel gruppo BYANNLI e di +1,15 kg nel gruppo paliperidone palmitato a cadenza trimestrale.

Numero di pazienti con variazione percentuale anomala del peso dal basale (in doppio cieco) all'endpoint

	PP3M ¹ (N = 219)	BYANNLI (N = 473)
Variazione percentuale del peso		
Diminuzione $\geq 7\%$	15 (6,8%)	43 (9,1%)
Aumento $\geq 7\%$	29 (13,2%)	50 (10,6%)

¹ PP3M: paliperidone palmitato iniettabile a cadenza trimestrale

Iperprolattinemia

Nella sperimentazione clinica di BYANNLI della durata di 12 mesi, la variazione media (DS) nei livelli di prolattina dal basale in doppio cieco è stata 2,19 (13,61) $\mu\text{g/L}$ per i soggetti di sesso maschile

e -4,83 (34,39) µg/L per i soggetti di sesso femminile nel gruppo di paliperidone palmitato a cadenza semestrale, mentre per il gruppo di paliperidone palmitato a cadenza trimestrale è stata 1,56 (19,08) µg/L per i soggetti di sesso maschile e 9,03 (40,94) µg/L per i soggetti di sesso femminile. Durante la fase in doppio cieco, 3 soggetti di sesso femminile (4,3%) nel gruppo paliperidone palmitato a cadenza trimestrale e 5 soggetti di sesso femminile (3,3%) nel gruppo paliperidone palmitato a cadenza semestrale hanno manifestato amenorrea.

Effetti di classe

Prolungamento del QT, aritmie ventricolari (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare), morte improvvisa inspiegabile, arresto cardiaco e torsione di punta possono manifestarsi con gli antipsicotici.

Sono stati segnalati casi di TEV, inclusi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda con medicinali antipsicotici (frequenza non nota).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In generale, i segni e sintomi attesi sono quelli derivanti da un'accentuazione degli effetti farmacologici noti di paliperidone, ovvero, sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione, prolungamento del QT e sintomi extrapiramidali. Torsione di punta e fibrillazione ventricolare sono state segnalate in un paziente a seguito di sovradosaggio con paliperidone somministrato per via orale. In caso di sovradosaggio acuto, deve essere presa in considerazione la possibilità del coinvolgimento di più farmaci.

Gestione

Nel valutare le esigenze di trattamento ed il recupero devono essere considerate la natura di rilascio prolungato del farmaco e la lunga emivita di eliminazione di paliperidone. Non esiste un antidoto specifico a paliperidone. Devono essere adottate misure generali di supporto. Stabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione.

Il monitoraggio cardiovascolare deve essere iniziato immediatamente e deve includere un monitoraggio elettrocardiografico continuo per individuare possibili aritmie. L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate, quali fluidi endovenosi e/o agenti simpaticomimetici. In caso di sintomi extrapiramidali gravi devono essere somministrati agenti anticolinergici. Proseguire un attento monitoraggio e la supervisione medica fino al ristabilimento del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, altri antipsicotici. Codice ATC: N05AX13

BYANLI contiene una miscela racemica di (+)- e (-)-paliperidone.

Meccanismo d'azione

Paliperidone è un bloccante selettivo degli effetti delle monoammine, le cui proprietà farmacologiche sono differenti da quelle dei neurolettici tradizionali. Paliperidone si lega fortemente ai recettori serotoninergici 5-HT₂ e dopaminergici D₂. Paliperidone blocca anche i recettori adrenergici alfa₁ e, in misura inferiore, i recettori istaminergici H₁ e adrenergici alfa₂. L'attività farmacologica degli enantiomeri (+) e (-) di paliperidone è qualitativamente e quantitativamente simile.

Paliperidone non si lega ai recettori colinergici. Sebbene paliperidone sia un forte antagonista D₂, azione che si ritiene alleviare i sintomi della schizofrenia, causa minore catalessia e riduce le funzioni motorie in misura inferiore rispetto ai neurolettici tradizionali. L'antagonismo dominante centrale della serotonina può ridurre la tendenza di paliperidone a causare effetti indesiderati extrapiramidali.

Efficacia clinica

L'efficacia di BYANLI, per il trattamento della schizofrenia in pazienti precedentemente trattati adeguatamente con iniezioni di paliperidone palmitato a cadenza mensile per almeno 4 mesi oppure con paliperidone palmitato iniettabile a cadenza trimestrale per almeno un ciclo di iniezioni, è stata valutata in uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, interventistico, a gruppi paralleli, multicentrico, di non inferiorità in pazienti adulti. L'esito primario era il tempo alla recidiva.

Lo studio consisteva in una fase in aperto, che comprendeva le fasi di screening, transizione e mantenimento, seguita da una fase in doppio cieco di 12 mesi in cui i pazienti sono stati randomizzati a ricevere BYANLI o paliperidone palmitato iniettabile a cadenza trimestrale. 702 pazienti adeguatamente trattati sono stati randomizzati in un rapporto di 2:1 per ricevere BYANLI (478 pazienti) o paliperidone palmitato iniettabile a cadenza trimestrale (224 pazienti). I pazienti hanno ricevuto 2 cicli di iniezioni di BYANLI (4 iniezioni in totale; BYANLI in alternanza al placebo) o 4 iniezioni di iniezioni di paliperidone palmitato a cadenza trimestrale ogni 3 mesi con regolari visite programmate tra le iniezioni nell'arco dei 12 mesi previsti per la durata dello studio. L'aggiustamento della dose non era permesso durante la fase in doppio cieco. I pazienti sono rimasti in questa fase fino a quando non hanno manifestato una recidiva, non hanno soddisfatto i criteri di interruzione/ritiro o fino alla conclusione dello studio.

Il 7,5% dei pazienti nel gruppo di trattamento BYANLI e il 4,9 % dei pazienti nel gruppo di trattamento con paliperidone palmitato iniettabile a cadenza trimestrale hanno manifestato un evento di recidiva nella fase in doppio cieco di 12 mesi con differenza stimata con la curva di Kaplan-Meier (BYANLI – iniezione di paliperidone palmitato a cadenza trimestrale) del 2,9% (IC al 95%: -1,1%, 6,8%). Il diagramma di Kaplan-Meier (con bande di confidenza puntuali al 95%), relativo al tempo trascorso dalla randomizzazione all'imminente recidiva durante la fase di controllo attivo in doppio cieco di 12 mesi per BYANLI 700 e 1 000 mg e paliperidone palmitato iniettabile 350 mg e 525 mg a cadenza trimestrale, viene mostrato nella Figura 1.

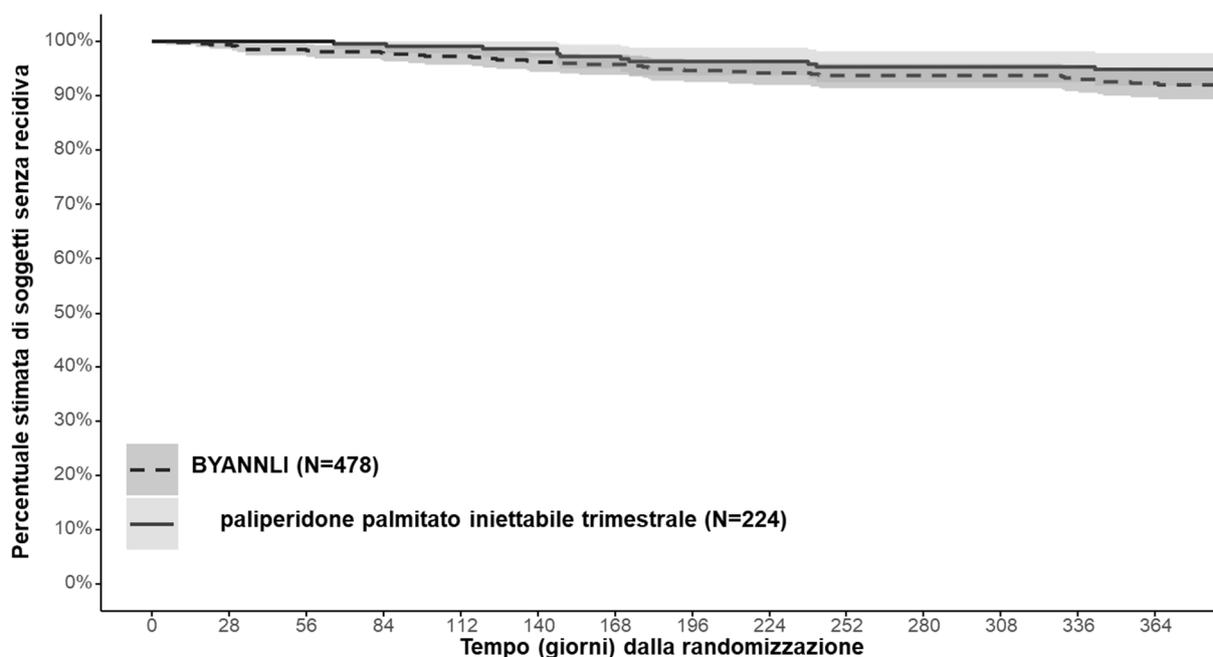


Figura 1: Diagramma di Kaplan-Meier (con bande di confidenza puntuali al 95%) della percentuale di soggetti senza recidiva

I risultati di efficacia erano coerenti tra i sottogruppi della popolazione (sesso, età e razza) in entrambi i bracci di trattamento.

È stato stabilito che l'efficacia di BYANNLI era non inferiore all'efficacia dell'iniezione di paliperidone palmitato a cadenza trimestrale negli adulti con diagnosi di schizofrenia basata sul Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-5). Il limite superiore dell'IC al 95% (6,8%) era inferiore al 10%, il margine di non inferiorità prestabilito.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con BYANNLI in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la schizofrenia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Viene presentata la farmacocinetica di BYANNLI solo dopo la somministrazione in sede glutea.

Assorbimento e distribuzione

A causa della sua bassissima solubilità in acqua, la formulazione da somministrare a cadenza semestrale di paliperidone palmitato si dissolve lentamente dopo l'iniezione intramuscolare prima di essere idrolizzata a paliperidone e assorbita nella circolazione sistemica. Il rilascio del principio attivo dopo una singola dose di paliperidone palmitato iniettabile a cadenza trimestrale inizia già dal giorno 1 e persiste per almeno 18 mesi. Si prevede che il rilascio di BYANNLI duri più a lungo. Le concentrazioni plasmatiche di paliperidone sono state studiate solo fino a 6 mesi dopo la somministrazione di BYANNLI. Sulla base delle simulazioni farmacocinetiche di popolazione si prevede che le concentrazioni di paliperidone rimangano nel plasma fino a circa 4 anni dopo una singola dose di 1 000 mg di BYANNLI. Si prevede che la concentrazione di paliperidone rimasta in circolo circa 4 anni dopo una singola dose di 1 000 mg di BYANNLI sia bassa (< 1% dei livelli medi allo stato stazionario).

I dati presentati in questo paragrafo si basano su una analisi farmacocinetica di popolazione. A seguito di una singola iniezione intramuscolare in sede glutea di BYANNLI in dosi di 700 mg e 1 000 mg, le concentrazioni plasmatiche di paliperidone gradualmente si innalzano per raggiungere le concentrazioni plasmatiche massime previste rispettivamente nei giorni 33 e 35. Il profilo di rilascio e il regime posologico di BYANNLI determinano concentrazioni terapeutiche sostenute nell'arco di 6 mesi. C_{max} e $AUC_{6\text{mesi}}$ di BYANNLI erano approssimativamente proporzionali alla dose nell'intervallo 700-1 000 mg. Il rapporto picco: valle mediano allo stato stazionario è di circa 3,0.

Il legame alle proteine plasmatiche di paliperidone racemico è del 74%.

Biotrasformazione ed eliminazione

In uno studio con rilascio immediato di 1 mg di ^{14}C -paliperidone, una settimana dopo la somministrazione di una dose singola orale a rilascio immediato di 1 mg di ^{14}C -paliperidone, il 59% della dose era escreto immodificato nell'urina, dimostrando che paliperidone non è metabolizzato in modo esteso dal fegato. Circa l'80% della radioattività somministrata è stata recuperata nell'urina e l'11% nelle feci. *In vivo* sono stati identificati quattro percorsi metabolici, nessuno dei quali era responsabile di più del 10% della dose: dealchilazione, idrossilazione, deidrogenazione e scissione benzisossazolica. Sebbene gli studi *in vitro* abbiano suggerito un ruolo per il CYP2D6 e CYP3A4 nel metabolismo di paliperidone, non esiste evidenza *in vivo* che tali isoenzimi abbiano un ruolo significativo nel metabolismo di paliperidone. Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che nella clearance apparente di paliperidone non esiste alcuna differenza distinguibile, dopo somministrazione di paliperidone orale, tra metabolizzatori estensivi e lenti dei substrati di CYP2D6. Studi *in vitro* in microsomi epatici umani hanno dimostrato che paliperidone non inibisce in maniera sostanziale il metabolismo dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450, che comprendono CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, e CYP3A5.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che paliperidone è un substrato della P-gp e un debole inibitore della P-gp alle alte concentrazioni. Non sono disponibili dati *in vivo* e la rilevanza clinica non è nota.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'emivita mediana apparente di paliperidone dopo la somministrazione in sede glutea di BYANNLI in dosi pari a 700 mg e 1 000 mg è stimata essere rispettivamente 148 e 159 giorni.

Iniezione di paliperidone palmitato a cadenza semestrale a lunga durata d'azione rispetto ad altre formulazioni a base di paliperidone

BYANNLI è progettato per rilasciare paliperidone nell'arco di 6 mesi, rispetto ai prodotti a cadenza mensile o trimestrale che vengono somministrati rispettivamente ogni mese oppure ogni tre mesi. Le dosi di BYANNLI da 700 mg e 1 000 mg si traducono in un intervallo di esposizioni a paliperidone simili a quelle ottenute con dosi corrispondenti di iniezioni di paliperidone palmitato a cadenza mensile o trimestrale o dosi corrispondenti di paliperidone in compresse a rilascio prolungato una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Paliperidone non viene metabolizzato in modo estensivo nel fegato. Sebbene BYANNLI non sia stato studiato in pazienti con compromissione epatica, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. In uno studio con paliperidone somministrato per via orale in soggetti con compromissione epatica moderata (classe Child Pugh B), le concentrazioni plasmatiche di paliperidone libero erano simili a quelle dei soggetti sani. Paliperidone non è stato studiato in pazienti con severa compromissione epatica.

Compromissione renale

BYANNLI non è stato studiato in modo sistematico nei pazienti con compromissione renale. L'eliminazione di una singola dose orale di una compressa a rilascio prolungato di paliperidone 3 mg è

stata studiata nei soggetti con vari gradi di funzionalità renale. L'eliminazione di paliperidone diminuiva con la diminuzione della clearance della creatinina stimata. In media, nei soggetti con compromissione della funzionalità renale la clearance totale di paliperidone risultava ridotta del 32% in caso di compromissione renale lieve (ClCr = da 50 a \leq 80 mL/min), del 64% in caso di compromissione renale moderata (ClCr = da 30 a \leq 50 mL/min) e del 71 % in caso di compromissione renale severa (ClCr = da 10 a $<$ 30 mL/min), corrispondente a un aumento medio dell'esposizione (AUC_{inf}) di, rispettivamente, 1,5, 2,6 e 4,8 volte rispetto ai soggetti sani.

Anziani

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato alcuna evidenza di differenze farmacocinetiche legate all'età.

Indice di massa corporea (IMC)/peso corporeo

Nei soggetti in sovrappeso e obesi è stata osservata una C_{max} inferiore. Allo stato stazionario apparente con BYANLI, le concentrazioni di valle erano simili tra i soggetti normali, in sovrappeso e obesi.

Razza

L'analisi farmacocinetica non ha mostrato alcuna evidenza di differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica tra le razze.

Sesso

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato alcuna evidenza di differenze farmacocinetiche legate al sesso.

Stato di fumatore

Sulla base di studi *in vitro* effettuati su enzimi epatici umani, paliperidone non è un substrato del CYP1A2; il fumo, pertanto, non dovrebbe avere effetti sulla farmacocinetica di paliperidone. L'effetto del fumo sulla farmacocinetica di paliperidone non è stato studiato con BYANLI. Un'analisi farmacocinetica di popolazione basata su dati con paliperidone in compresse a rilascio prolungato somministrate per via orale ha mostrato un'esposizione leggermente inferiore a paliperidone nei fumatori rispetto ai non fumatori. La differenza non sembra essere di rilevanza clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute di paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare (la formulazione a cadenza mensile) e di paliperidone somministrato per via orale nel ratto e nel cane hanno mostrato effetti principalmente farmacologici, come sedazione ed effetti mediati dalla prolattina sulle ghiandole mammarie e sui genitali. Negli animali trattati con paliperidone palmitato è stata osservata una reazione infiammatoria nel sito di iniezione intramuscolare. Occasionalmente, si è verificata la formazione di ascessi.

Negli studi sulla riproduzione dei ratti con risperidone orale, che viene ampiamente convertito in paliperidone nei ratti e nell'uomo, sono stati osservati effetti avversi sul peso alla nascita e sulla sopravvivenza della prole. Non è stata osservata nessuna embriotossicità o malformazione in seguito alla somministrazione intramuscolare di paliperidone palmitato a femmine di ratto gravide fino alla dose più alta (160 mg/kg/die) corrispondente a 1,6 volte il livello di esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata di 1 000 mg. Altri antagonisti della dopamina, quando somministrati a animali femmine gravide, hanno causato effetti negativi sull'apprendimento e sullo sviluppo motorio della prole.

Paliperidone palmitato e paliperidone non sono risultati genotossici. Negli studi di cancerogenicità orale di risperidone nei ratti e nei topi, sono stati osservati aumenti negli adenomi ipofisari (topo),

negli adenomi del pancreas endocrino (ratto) e negli adenomi della ghiandola mammaria (entrambe le specie). Il potenziale cancerogeno di paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare è stato valutato nei ratti. Alle dosi di 10, 30 e 60 mg/kg/mese si è verificato un aumento statisticamente significativo negli adenocarcinomi della ghiandola mammaria nelle femmine di ratto. I maschi di ratto hanno mostrato un aumento statisticamente significativo di adenomi e carcinomi della ghiandola mammaria alle dosi di 30 e 60 mg/kg/mese, che corrisponde a 0,3 e 0,6 volte il livello di esposizione alla dose massima raccomandata per l'uomo di 1 000 mg. Questi tumori possono essere collegati all'antagonismo prolungato della dopamina D2 e all'iperprolattinemia. La rilevanza di questi risultati relativi ai tumori nei roditori in termini di rischio per l'essere umano non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 20
Polietilenglicole 4 000
Acido citrico monoidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione in termini di temperatura.
Spedire e conservare in posizione orizzontale. Vedere le frecce sulla scatola del prodotto per il corretto orientamento.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

700 mg

Sospensione da 3,5 mL in siringa preriempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, stantuffo, dispositivo antiritorno e tappo di chiusura (gomma bromobutilica) con ago di sicurezza a parete sottile da 0,9 mm x 38 mm (20G, 1,5 pollici).

1 000 mg

Sospensione da 5 mL in siringa preriempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, stantuffo, dispositivo antiritorno e tappo di chiusura (gomma bromobutilica) con ago di sicurezza a parete sottile da 0,9 mm x 38 mm (20G, 1,5 pollici).

Dimensioni della confezione:

La confezione contiene 1 siringa preriempita e 1 ago

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Spedire e conservare questo prodotto in posizione orizzontale per migliorare la capacità di risospendere questo prodotto altamente concentrato e prevenire l'ostruzione dell'ago. Agitare la siringa molto velocemente per almeno 15 secondi, far riposare brevemente, quindi agitare di nuovo per 15 secondi. La sospensione deve essere ispezionata visivamente prima dell'iniezione. Quando ben miscelato, il prodotto risulta uniforme, denso e bianco latteo. Le istruzioni complete per l'uso e la manipolazione di BYANCLI sono riportate nel foglio illustrativo (vedere *Informazioni destinate agli operatori sanitari*). Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1453/007
EU/1/20/1453/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 giugno 2020
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BYANNLI 700 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita paliperidone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 700 mg di paliperidone (come paliperidone palmitato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polisorbato 20, polietilenglicole 4000, acido citrico monoidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato

1 siringa preriempita da 3,5 mL

1 ago

5.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso intramuscolare in sede glutea.



Somministrare ogni 6 mesi



Agitare la siringa MOLTO VELOCEMENTE con movimento su e giù per 15 secondi, quindi ripetere

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Somministrare utilizzando esclusivamente l'ago fornito nella confezione.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Spedire e conservare con QUESTO LATO IN ALTO
APPOGGIARE SU SUPERFICIE PIANA

ALTO

Inserire le frecce verso l'alto

BASSO

Spedire e conservare con QUESTO LATO IN BASSO

APPOGGIARE SU SUPERFICIE PIANA

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1453/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

BYANNLI 700 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

ETICHETTA DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BYANNLI 700 mg iniezione
paliperidone

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

5. ALTRO

Richiede agitazione specifica per evitare ostruzioni.
Leggere le *Informazioni destinate agli operatori sanitari*.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BYANNLI 700 mg iniezione
paliperidone

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare in sede glutea



Agitare velocemente

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

700 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BYANNLI 1 000 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita paliperidone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 1 000 mg di paliperidone (come paliperidone palmitato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polisorbato 20, polietilenglicole 4000, acido citrico monoidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato
1 siringa preriempita da 5 mL
1 ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso intramuscolare in sede glutea.



Somministrare ogni 6 mesi



Agitare la siringa MOLTO VELOCEMENTE con movimento su e giù per 15 secondi, quindi ripetere

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Somministrare utilizzando esclusivamente l'ago fornito nella confezione.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Spedire e conservare con QUESTO LATO IN ALTO
APPOGGIARE SU SUPERFICIE PIANA
ALTO

Inserire le frecce verso l'alto

BASSO

Spedire e conservare con QUESTO LATO IN BASSO
APPOGGIARE SU SUPERFICIE PIANA

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1453/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

BYANNLI 1 000 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

ETICHETTA DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BYANNLI 1 000 mg iniezione
paliperidone

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

5. ALTRO

Richiede agitazione specifica per evitare ostruzioni.
Leggere le *Informazioni destinate agli operatori sanitari*.

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BYANNLI 1 000 mg iniezione
paliperidone

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare in sede glutea



Agitare velocemente

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 000 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

BYANALI 700 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita BYANALI 1 000 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato in siringa preriempita paliperidone

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è BYANALI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare BYANALI
3. Come usare BYANALI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare BYANALI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è BYANALI e a cosa serve

BYANALI contiene il principio attivo paliperidone che appartiene alla classe dei medicinali antipsicotici.

BYANALI viene usato come trattamento di mantenimento per i sintomi della schizofrenia nei pazienti adulti.

Se ha risposto bene al trattamento con iniezioni di paliperidone palmitato somministrate una volta al mese o una volta ogni tre mesi, il medico potrebbe iniziare il trattamento con BYANALI.

La schizofrenia è una malattia con sintomi "positivi" e "negativi". Con positivi si intende un eccesso di sintomi che non sono normalmente presenti. Ad esempio, una persona con schizofrenia può sentire voci o vedere cose che non ci sono (chiamate allucinazioni), credere a cose che non sono vere (chiamate deliri) o sentirsi insolitamente sospettosa nei confronti degli altri. Per sintomi negativi si intende una mancanza di comportamenti o sensazioni che sono normalmente presenti. Ad esempio, una persona con schizofrenia può apparire introversa e può non rispondere affatto emotivamente o può avere problemi a parlare in modo chiaro e logico. Le persone affette da questa malattia possono inoltre sentirsi depresse, ansiose, in colpa o tese.

BYANALI può aiutare ad alleviare i sintomi della malattia e a ridurre il rischio che i sintomi si ripresentino.

2. Cosa deve sapere prima di usare BYANALI

Non usi BYANALI

- se è allergico a paliperidone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è allergico a risperidone.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare BYANALI.

Questo medicinale non è stato studiato nei pazienti anziani con demenza. Tuttavia, i pazienti anziani con demenza, trattati con altri tipi di medicinali simili, possono presentare un aumento del rischio di ictus o di decesso (vedere paragrafo 4).

Tutti i medicinali presentano effetti indesiderati e alcuni degli effetti collaterali di questo medicinale possono determinare un peggioramento dei sintomi di altre condizioni mediche. Per questo motivo, è importante riferire al proprio medico qualsiasi delle seguenti condizioni che possono potenzialmente peggiorare durante il trattamento con questo medicinale:

- se è affetto da malattia di Parkinson
- se è affetto da un tipo di demenza chiamata “demenza a corpo di Lewy”
- se ha mai ricevuto una diagnosi per una condizione i cui sintomi includono temperatura elevata e rigidità muscolare (nota anche come Sindrome neurolettica maligna)
- se ha mai manifestato contrazioni o movimenti a scatto del viso, della lingua o di altre parti del corpo (Discinesia tardiva) che non riesce a controllare
- se sa di avere avuto livelli bassi di globuli bianchi in passato (che possono o meno essere stati causati da altri medicinali)
- se è diabetico o soggetto al diabete
- se ha avuto un tumore della mammella o un tumore dell’ipofisi nel cervello
- se ha una malattia cardiaca o è in trattamento per cardiopatie che la rende soggetto/a a bassa pressione sanguigna
- se ha la pressione del sangue bassa quando si alza in piedi o si siede all’improvviso
- se ha un’anamnesi di crisi epilettiche
- se ha problemi renali
- se ha problemi al fegato
- se ha un’erezione prolungata e/o dolorosa
- se ha problemi di controllo della temperatura corporea o condizioni di ipertermia
- se ha un livello anormalmente elevato del livello dell’ormone prolattina nel sangue o se ha un possibile tumore dipendente dalla prolattina
- se lei o qualcun altro nella sua famiglia ha un’anamnesi di formazione di coaguli di sangue, poiché gli antipsicotici sono stati associati alla formazione di coaguli di sangue.

Se ha una qualsiasi di queste condizioni, ne parli con il medico poiché potrebbe voler aggiustare la dose o monitorarla per un certo periodo.

Poiché nei pazienti che assumevano questo medicinale è stato osservato molto raramente un numero pericolosamente basso di un certo tipo di globuli bianchi necessari per combattere le infezioni nel sangue, il medico potrebbe controllare la conta dei globuli bianchi.

Anche se in precedenza ha tollerato risperidone o paliperidone per via orale, raramente si manifestano reazioni allergiche dopo aver ricevuto iniezioni di BYANLI. Consulto immediatamente il medico se riscontra un’eruzione cutanea, gonfiore di gola, prurito o problemi respiratori, in quanto questi possono essere segni di una reazione allergica grave.

Questo medicinale può provocare un aumento o una perdita di peso. Variazioni significative del peso potrebbero essere dannose per la salute. Il medico deve controllare regolarmente il suo peso corporeo.

Poiché il diabete mellito o il peggioramento del diabete mellito preesistente sono stati osservati nei pazienti che assumevano questo medicinale, il medico dovrebbe controllare i segni di livelli elevati di zucchero nel sangue. Nei pazienti con diabete mellito preesistente, il livello di glucosio nel sangue deve essere monitorato regolarmente.

Dal momento che questo medicinale può ridurre lo stimolo a vomitare, esiste la possibilità che possa mascherare la normale risposta dell’organismo all’ingestione di sostanze tossiche o ad altre condizioni mediche.

Interventi chirurgici di cataratta

Se sta pianificando un intervento agli occhi, si assicuri di riferire al suo oculista che sta assumendo questo medicinale, poiché durante un intervento chirurgico di cataratta agli occhi per offuscamento del cristallino:

- la pupilla (il cerchio nero nella parte centrale dell'occhio) potrebbe non aumentare di dimensioni come necessario
- l'iride (la parte colorata dell'occhio) potrebbe diventare flaccida durante un intervento chirurgico e ciò potrebbe causare danno oculare.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Non è noto se sia sicuro ed efficace in questi pazienti.

Altri medicinali e BYANNLI

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'assunzione di questo medicinale con carbamazepina (un antiepilettico e stabilizzatore dell'umore) può richiedere un aggiustamento della dose di questo medicinale.

Poiché questo medicinale agisce principalmente sul cervello, l'uso di altri medicinali che agiscono sul cervello può causare un'accentuazione degli effetti indesiderati, come sonnolenza o altri effetti sul cervello come quelli dati da altri medicinali psichiatrici, oppioidi, antistaminici e sonniferi.

Informi il medico se assume questo medicinale mentre sta assumendo anche risperidone o paliperidone per via orale per lunghi periodi di tempo. Potrebbe dover modificare la dose di BYANNLI.

Poiché questo medicinale può ridurre la pressione del sangue, occorre prestare attenzione quando questo medicinale viene usato con altri medicinali che abbassano la pressione del sangue.

Questo medicinale può ridurre l'effetto dei medicinali per la malattia di Parkinson e la sindrome delle gambe senza riposo (ad es. levodopa).

Questo medicinale può causare un'anomalia dell'elettrocardiogramma (ECG) evidenziando un tempo lungo prima che un impulso elettrico viaggi attraverso una certa parte del cuore (noto come "prolungamento del QT"). Altri farmaci che hanno questo effetto includono alcuni medicinali usati per trattare il ritmo del cuore o per trattare le infezioni, e altri antipsicotici.

Se ha una storia di convulsioni, questo medicinale può aumentare il rischio di manifestarle. Altri farmaci che hanno questo effetto includono alcuni medicinali usati per trattare la depressione o le infezioni, e altri antipsicotici.

BYANNLI deve essere usato con cautela con i medicinali che aumentano l'attività del sistema nervoso centrale (psicostimolanti come metilfenidato).

BYANNLI con l'alcol

L'alcol deve essere evitato.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Donne in età fertile

Si prevede che una singola dose di questo medicinale rimanga nell'organismo fino a 4 anni, il che potrebbe rappresentare un rischio per il bambino. BYANNLI dovrebbe, quindi, essere usato nelle donne che intendono avere un bambino solo se strettamente necessario.

Gravidanza

Non deve usare questo medicinale durante la gravidanza, a meno che ciò non sia stato discusso con il medico. Nei neonati di madri che hanno utilizzato paliperidone nell'ultimo trimestre (ultimi tre mesi di gravidanza) possono manifestarsi i seguenti sintomi: tremori, rigidità e/o debolezza muscolare, sonnolenza, agitazione, problemi di respirazione e difficoltà di alimentazione. I neonati devono essere attentamente monitorati e, se il bambino presenta uno di questi sintomi, si rivolga al medico.

Allattamento

Questo medicinale può passare dalla madre al bambino attraverso il latte materno. Può nuocere al bambino, anche molto tempo dopo l'ultima dose. Pertanto, non deve allattare al seno se sta usando o ha usato questo medicinale negli ultimi 4 anni.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante il trattamento con questo medicinale possono manifestarsi capogiri, stanchezza estrema e problemi di vista (vedere paragrafo 4). Bisogna tener conto di questo nei casi in cui è necessaria una completa vigilanza, ad es. durante la guida di un'auto o l'utilizzo di macchinari.

BYANNLI contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare BYANNLI

Questo medicinale viene somministrato dal medico o da un altro operatore sanitario. Sarà il medico a stabilire quando avrà bisogno della successiva iniezione. È importante non saltare la dose programmata. Se crede che non le sarà possibile presenziare all'appuntamento, chiami subito per poter fissare un nuovo appuntamento il prima possibile.

Lei riceverà un'iniezione di BYANNLI nelle natiche una volta ogni 6 mesi.

In base ai sintomi, il medico potrebbe aumentare o diminuire la quantità di farmaco che riceverà al momento della successiva iniezione programmata.

Pazienti con problemi renali

Se ha problemi renali lievi, il medico stabilirà se BYANNLI è appropriato in base alla dose di paliperidone palmitato iniettabile a cadenza mensile o trimestrale che ha ricevuto. La dose di BYANNLI da 1 000 mg non è raccomandata.

Se ha problemi renali da moderati a gravi questo medicinale non deve essere usato.

Anziani

Il medico può aggiustare la dose di questo medicinale se la funzionalità renale è ridotta.

Se prende più BYANNLI di quanto deve

Questo medicinale le verrà somministrato sotto supervisione medica; è, pertanto, improbabile che gliene venga somministrato in eccesso.

I pazienti che hanno ricevuto una dose eccessiva di paliperidone possono manifestare i seguenti sintomi: sonnolenza o sedazione, battito cardiaco accelerato, pressione sanguigna bassa, elettrocardiogramma (tracciato dell'attività elettrica del cuore) anormale oppure movimenti rallentati o anormali di viso, corpo, braccia o gambe.

Se interrompe il trattamento con BYANNLI

Se smette di ricevere le iniezioni, i sintomi della schizofrenia potrebbero peggiorare. Non deve interrompere il trattamento con questo medicinale, a meno che ciò non sia stato stabilito dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati seri.

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, potrebbe avere bisogno di trattamento medico immediato; informi immediatamente il medico o si rechi immediatamente al più vicino ospedale:

- Formazione di coaguli di sangue nelle vene, soprattutto nelle gambe. Ciò avviene raramente (può interessare fino a 1 persona su 1 000). I sintomi includono:
 - gonfiore, dolore e arrossamento della gamba (trombosi venosa profonda)
 - dolore toracico e difficoltà respiratoria causati da coaguli di sangue che si spostano lungo i vasi sanguigni fino ai polmoni (embolia polmonare)
- Sintomi di un ictus; la frequenza non è nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili). I sintomi includono:
 - cambiamento improvviso nello stato mentale,
 - debolezza o intorpidimento improvvisi di faccia, braccia o gambe, in particolare da un solo lato, oppure linguaggio incomprensibile, anche se per un breve periodo di tempo.
- Sindrome neurolettica maligna. Ciò avviene raramente (può interessare fino a 1 persona su 1 000). I sintomi includono:
 - febbre, rigidità muscolare, sudorazione o abbassamento del livello di coscienza.
- Erezione prolungata che può essere dolorosa (priapismo). Ciò avviene raramente (può interessare fino a 1 persona su 1 000).
- Contrazioni o movimenti a scatto involontari, che non riesce a controllare, della lingua, della bocca e del viso, o di altre parti del corpo (Discinesia tardiva). Ciò avviene con frequenza non comune (può interessare fino a 1 persona su 100).
- Grave reazione allergica (reazione anafilattica), la cui frequenza non è nota (non può essere stimata dai dati disponibili). I sintomi includono:
 - febbre,
 - gonfiore di bocca, viso, labbra o lingua,
 - respiro corto,
 - prurito, eruzione cutanea e, talvolta, crollo della pressione sanguigna.

Anche se in precedenza ha tollerato risperidone o paliperidone per via orale, raramente si manifestano reazioni allergiche dopo aver ricevuto iniezioni di paliperidone.

- Sindrome dell'iride a bandiera, quando l'iride (la parte colorata dell'occhio) diventa flaccida durante un intervento chirurgico di cataratta oculare. Ciò può provocare danni agli occhi (vedere anche "*Interventi chirurgici di cataratta*" al paragrafo 2). Ciò avviene con frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
- Sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica. Eruzione cutanea grave o potenzialmente letale con vesciche e desquamazione della pelle, che può iniziare dentro e intorno alla bocca, al naso, agli occhi e ai genitali e può diffondersi ad altre aree del corpo. Ciò avviene con frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Informi immediatamente il medico o si rechi immediatamente presso l'ospedale più vicino se nota uno degli effetti indesiderati gravi descritti sopra.

- Agranulocitosi, conta pericolosamente bassa di un certo tipo di globuli bianchi nel sangue necessari a contrastare le infezioni. Ciò avviene con frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- difficoltà ad addormentarsi o a rimanere addormentati.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- sintomi del raffreddore comune, infezione del tratto urinario, sintomi simil-influenzali.
- BYANLI può aumentare i livelli di un ormone chiamato “prolattina” riscontrati in un esame del sangue (che potrebbe o meno causare sintomi). Quando si manifestano i sintomi dovuti a un alto livello di prolattina, questi possono includere: (negli uomini) gonfiore mammario, difficoltà nell’aver o mantenere le erezioni o altra disfunzione sessuale; (nelle donne) fastidio mammario, perdita dei cicli mestruali o altri problemi con il ciclo.
- elevati livelli di zuccheri nel sangue, aumento di peso, perdita di peso, diminuzione dell’appetito.
- irritabilità, depressione, ansia.
- parkinsonismo: questa condizione può includere movimenti lenti o anomali, sensazione di rigidità o tensione muscolare (rendendo i movimenti a scatti) e, a volte, anche una sensazione di congelamento del movimento che si blocca e poi si riavvia. Altri segni del parkinsonismo includono un camminare lento trascinando i piedi, tremore a riposo, aumento della saliva e/o perdita di saliva e perdita dell’espressione del viso.
- irrequietezza, sonnolenza o riduzione del grado di vigilanza.
- distonia: questa è una condizione che coinvolge una lenta o prolungata contrazione involontaria dei muscoli. Anche se può coinvolgere qualsiasi parte del corpo (che può tradursi in una postura anomala), la distonia spesso coinvolge i muscoli della faccia, comprendendo movimenti anomali degli occhi, della bocca, della lingua o della mandibola.
- vertigini.
- discinesia: questa è una condizione che coinvolge movimenti muscolari involontari e può includere movimenti ripetitivi, spastici o di contorcimento oppure spasmi.
- tremore (agitazione).
- mal di testa.
- battito cardiaco accelerato.
- pressione sanguigna elevata.
- tosse, naso chiuso.
- dolore addominale, vomito, nausea, stipsi, diarrea, indigestione, mal di denti.
- aumento delle transaminasi epatiche nel sangue.
- dolore osseo o muscolare, mal di schiena, dolore articolare.
- perdita dei cicli mestruali.
- febbre, debolezza, affaticamento (stanchezza).
- reazione al sito d’iniezione, incluso prurito, dolore o gonfiore.

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- polmonite, infezione del torace (bronchite), infezione delle vie respiratorie, sinusite, infezione della vescica, infezione dell’orecchio, tonsillite, infezione fungina delle unghie, infezione della pelle.
- diminuzione della conta dei globuli bianchi.
- anemia.
- reazione allergica.
- diabete o peggioramento del diabete, aumento dei livelli di insulina nel sangue (ormone che controlla i livelli di zucchero nel sangue).
- aumento dell’appetito.
- perdita dell’appetito, con conseguente malnutrizione e basso peso corporeo.
- livelli elevati di trigliceridi (un grasso), aumento del colesterolo nel sangue.
- disturbi del sonno, umore esaltato (mania), riduzione dello stimolo sessuale, nervosismo, incubi.
- svenimento, bisogno impellente di muovere alcune parti del corpo, capogiri nel mettersi in posizione eretta, disturbi dell’attenzione, problemi di linguaggio, perdita o senso del gusto

anormale, ridotta sensibilità della pelle al dolore e al tatto, sensazione di formicolio, pizzicore o intorpidimento della pelle.

- offuscamento della vista, infezione oculare o “congiuntivite”, secchezza oculare.
- sensazione di capogiro (vertigini), ronzio nelle orecchie, dolore alle orecchie.
- interruzione nella conduzione tra le parti superiori e inferiori del cuore, conduzione elettrica anormale del cuore, prolungamento dell’intervallo QT del cuore, accelerazione del battito cardiaco nel mettersi in posizione eretta, frequenza cardiaca lenta, tracciato anormale dell’attività elettrica del cuore (elettrocardiogramma o ECG), sensazione di battito accelerato o pulsazioni nel petto (palpitazioni).
- bassa pressione sanguigna, bassa pressione arteriosa nel mettersi in posizione eretta (di conseguenza, alcune persone che assumono questo medicinale possono avvertire una sensazione di svenimento, capogiri o possono svenire quando si mettono improvvisamente in posizione eretta o seduta).
- respiro affannoso, mal di gola, sangue dal naso.
- disagio addominale, infezione gastrica o intestinale, difficoltà di deglutizione, secchezza delle fauci, passaggio eccessivo di aria o gas.
- aumento dei livelli di GGT (un enzima epatico chiamato gamma-glutamyltransferasi) nel sangue, aumento degli enzimi epatici nel sangue.
- esantema (o “orticaria”), prurito, eruzione cutanea, perdita dei capelli, eczema, pelle secca, arrossamento cutaneo, acne, ascesso sotto la pelle, desquamazione cutanea, prurito al cuoio capelluto o della pelle.
- aumento dei livelli di CPK (creatin fosfochinasi), un enzima nel sangue
- spasmi muscolari, rigidità articolare, debolezza muscolare.
- incontinenza (mancanza di controllo) delle urine, minzione frequente, dolore alla minzione.
- disfunzione erettile, disturbi dell’ejaculazione, assenza di cicli mestruali o altri problemi con il ciclo mestruale (soggetti di sesso femminile), sviluppo delle mammelle nei soggetti di sesso maschile, disfunzione sessuale, dolore alla mammella, perdita di latte dalle mammelle.
- gonfiore di viso, bocca, occhi o labbra, gonfiore di corpo, braccia o gambe.
- aumento della temperatura corporea.
- cambiamento nel modo di camminare.
- dolore al torace, fastidio toracico, sensazione di malessere.
- indurimento della pelle.
- caduta.

Effetti indesiderati rari: possono interessare fino a 1 persona su 1 000

- infezione degli occhi.
- infiammazione della pelle causata da acari.
- aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi) nel sangue.
- riduzione delle piastrine (cellule del sangue che aiutano ad arrestare il sanguinamento).
- inappropriata secrezione di un ormone che controlla il volume delle urine.
- zucchero nelle urine.
- complicazioni potenzialmente letali da diabete non controllato.
- bassi livelli di zucchero nel sangue.
- eccessiva assunzione di acqua.
- confusione.
- assenza di movimenti o risposte quando si è svegli (catatonìa).
- sonnambulismo.
- mancanza di emozioni.
- incapacità di raggiungere l’orgasmo.
- mancanza di risposta agli stimoli, perdita di coscienza, basso livello di coscienza, convulsioni (crisi), disturbi dell’equilibrio.
- coordinazione anormale.
- glaucoma (aumento della pressione nel globo oculare).
- problemi con i movimenti degli occhi, rotazione degli occhi, ipersensibilità degli occhi alla luce, aumento della lacrimazione, arrossamento degli occhi.

- scuotimento della testa che non si riesce a controllare.
- fibrillazione atriale (un ritmo cardiaco anormale), battito cardiaco irregolare.
- vampate.
- difficoltà di respirazione durante il sonno (apnea del sonno).
- congestione polmonare, congestione delle vie respiratorie.
- crepitio polmonare.
- respiro sibilante.
- infiammazione del pancreas.
- gonfiore della lingua.
- incontinenza fecale, feci molto dure, blocco intestinale
- labbra screpolate.
- eritema sulla pelle correlato al farmaco, ispessimento della pelle, forfora.
- gonfiore delle articolazioni.
- rottura del tessuto muscolare (“rabbdomiolisi”)
- incapacità a urinare.
- disagio mammario, ingrossamento delle ghiandole mammarie, ingrossamento delle mammelle.
- perdite vaginali.
- temperatura corporea molto bassa, brividi, sensazione di sete.
- sintomi di astinenza da farmaco.
- accumulo di pus causato da infezione al sito di iniezione, infezione profonda della pelle, cisti al sito di iniezione, formazione di lividi al sito di iniezione.

Non noti: la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili

- assunzione pericolosamente eccessiva di acqua.
- disturbo dell'alimentazione correlato al sonno.
- coma dovuto a diabete non controllato.
- respirazione veloce e superficiale, polmonite causata da inalazione di cibo, disturbo della voce.
- diminuzione dei livelli di ossigeno in parti del corpo (a causa della riduzione del flusso ematico).
- mancanza di movimento intestinale che causa il blocco.
- colorazione gialla della pelle o degli occhi (ittero).
- alterazione del colore della pelle.
- postura anomala.
- i neonati nati da madri che avevano assunto BYANLI durante la gravidanza potrebbero manifestare effetti indesiderati dovuti al medicinale e/o sintomi di astinenza, come irritabilità, contrazione muscolare lenta o prolungata, tremore, sonnolenza, problemi di respirazione o di alimentazione.
- diminuzione della temperatura corporea.
- cellule cutanee morte al sito di iniezione, un'ulcera al sito di iniezione.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare BYANLI

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Spedire e conservare in posizione orizzontale. Vedere le frecce sulla scatola del prodotto per il corretto orientamento.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene BYANLI

Il principio attivo è paliperidone.

Ogni siringa preriempita di BYANLI da 700 mg contiene 1092 mg di paliperidone palmitato equivalente a 700 mg di paliperidone in 3,5 mL.

Ogni siringa preriempita di BYANLI da 1 000 mg contiene 1560 mg di paliperidone palmitato equivalente a 1 000 mg di paliperidone in 5 mL.

Gli altri componenti sono:

Polisorbato 20

Polietilenglicole 4 000

Acido citrico monoidrato

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di BYANLI e contenuto della confezione

BYANLI è una sospensione iniettabile a rilascio prolungato di colore da bianco a biancastro in una siringa preriempita. Il pH è circa 7,0. Il medico o l'infermiere scuoterà la siringa molto velocemente per risospendere la sospensione prima che questa venga somministrata sotto forma di iniezione.

Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita e 1 ago.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgio

Produttore

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955

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

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.:+36 1 884 2858

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Informazioni destinate agli operatori sanitari

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari e devono essere lette dall'operatore sanitario unitamente alle informazioni di prescrizione complete (Riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Importante riepilogo sulla sicurezza

	<p>Scuotere la siringa con il tappo di chiusura della siringa rivolto verso l'alto MOLTO VELOCEMENTE per almeno 15 secondi, far riposare brevemente, quindi agitare di nuovo per 15 secondi.</p>
<p>Spedizione e conservazione</p> 	<p>La spedizione e la conservazione della scatola in posizione orizzontale migliora la risospesibilità di questo prodotto altamente concentrato.</p>
<p>Preparazione</p>	<p>BYANNLI (sospensione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone palmitato a cadenza semestrale) richiede uno scuotimento più lungo e veloce rispetto alla sospensione iniettabile a rilascio prolungato di paliperidone palmitato a cadenza mensile.</p> <p>BYANNLI deve essere somministrato da un operatore sanitario come singola iniezione.</p> <p>- Non suddividere la dose in più iniezioni. BYANNLI è destinato esclusivamente all'uso intramuscolare in sede glutea.</p> <p>- Iniettare lentamente e in profondità nel muscolo, avendo cura di evitare di effettuare l'iniezione in un vaso sanguigno.</p>
<p>Dosaggio</p>	<p>Somministrare BYANNLI una volta ogni 6 mesi.</p>
<p>Ago di sicurezza a parete sottile</p>	<p>È importante utilizzare solo l'ago di sicurezza a parete sottile da 0,9 mm x 38 mm (20 gauge, 1,5 pollici) fornito nel kit. È stato progettato per essere utilizzato solo con BYANNLI.</p>

Contenuti della confezione contenente la dose

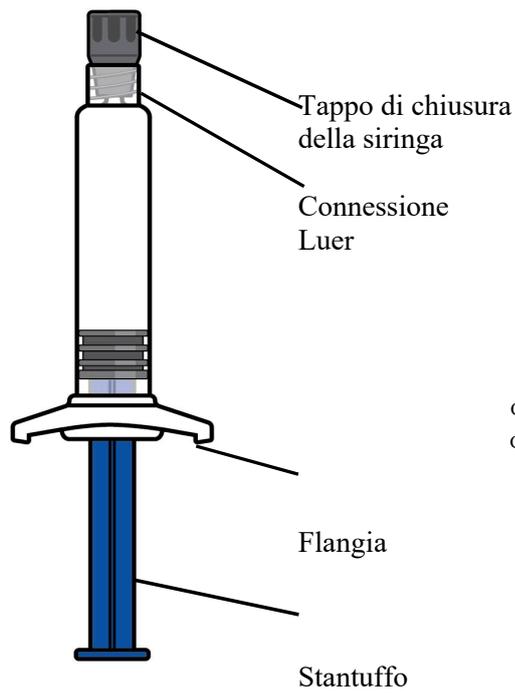
Ago di sicurezza a parete sottile



20G x 1½"

Usare solo l'ago contenuto in questo kit

Siringa preriempita



Hub giallo

Copertura dell'ago
Contenitore dell'ago

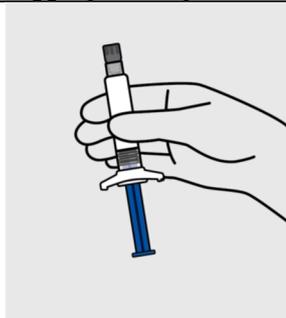


Ago di sicurezza a parete sottile

1. Preparazione dell'iniezione.

Questo prodotto altamente concentrato necessita di passaggi specifici per la risospensione.

Tenere sempre la siringa con il tappo di chiusura rivolto verso l'alto.

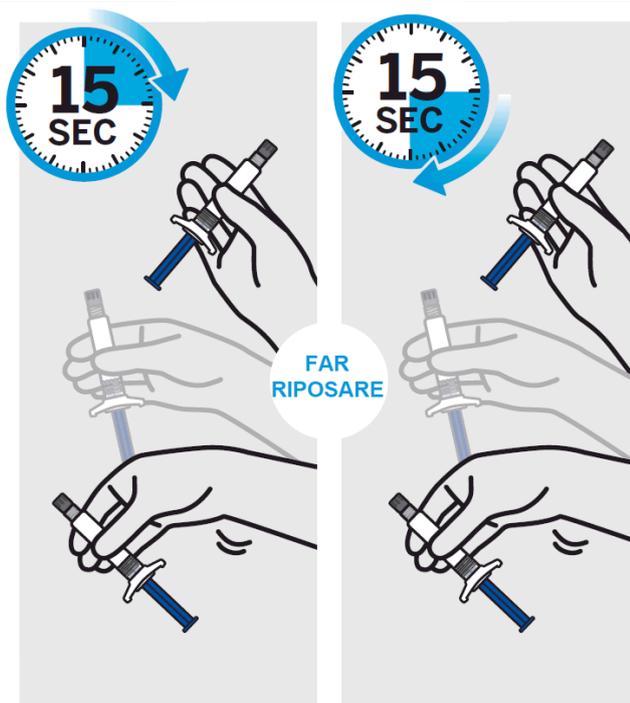


Per garantire la risospensione completa scuotere la siringa con:

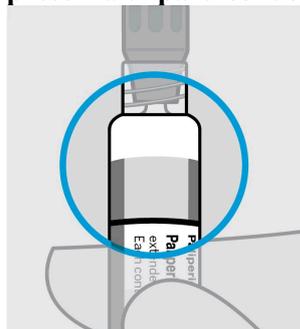
- Brevi movimenti su e giù MOLTO VELOCI
- Polso sciolto

Scuotere la siringa MOLTO VELOCEMENTE per almeno 15 secondi, far riposare brevemente, quindi agitare di nuovo per 15 secondi.

Se passano più di 5 minuti prima dell'iniezione, scuotere di nuovo la siringa MOLTO VELOCEMENTE con il tappo di chiusura rivolto verso l'alto per almeno 30 secondi per rispendere il medicinale.



Controllare la sospensione per la presenza di parti solide



Miscelato bene



- Bianco uniforme, denso e latteo
- La presenza di bolle d'aria è normale

Non miscelato bene



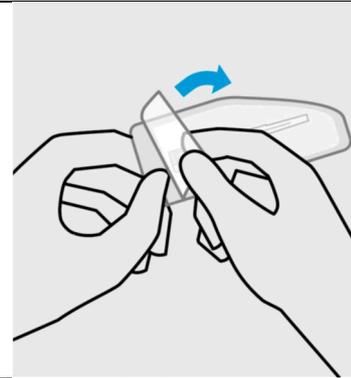
STOP

- Presenza di prodotto solido sui lati e sulla parte superiore della siringa
- Miscelazione non uniforme
- Liquido fluido

Il prodotto può rapprendersi. Se ciò accade, scuotere la siringa con il tappo di chiusura della siringa rivolto verso l'alto MOLTO VELOCEMENTE per almeno 15 secondi, far riposare brevemente, quindi agitare di nuovo per 15 secondi.

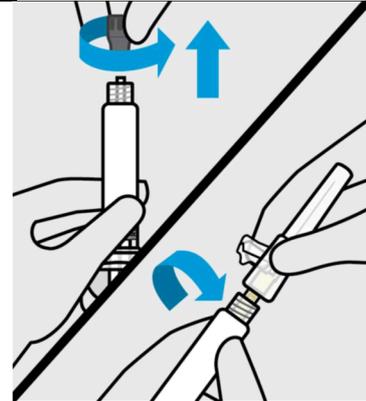
Aprire il contenitore dell'ago

Staccare la copertura dal contenitore.
Collocare il contenitore con l'ago all'interno su una superficie pulita.



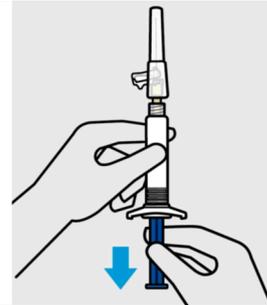
Rimuovere il tappo di chiusura della siringa e inserire l'ago

1. Tenere la siringa con il tappo di chiusura rivolto verso l'alto.
2. Ruotare ed estrarre il tappo.
3. Collegare l'ago di sicurezza alla siringa utilizzando un leggero movimento di rotazione per evitare rotture o danneggiamenti sull'innesto dell'ago. Controllare sempre che non ci siano segni di danneggiamento o di perdita prima della somministrazione.



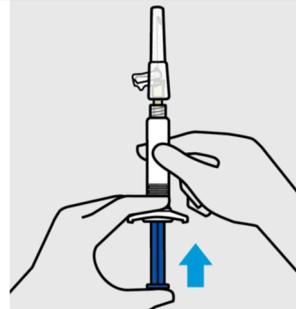
Usare solo l'ago incluso in questo kit.

1. Tirare indietro lo stantuffo
2. Tenere la siringa in posizione verticale.
3. Tirare delicatamente indietro lo stantuffo per liberare la punta della siringa da qualsiasi prodotto solido. Questo renderà più facile premere lo stantuffo durante l'iniezione.



Rimuovere le bolle d'aria

Premere lo stantuffo con cautela finché una goccia di liquido fuoriesce dalla punta dell'ago.



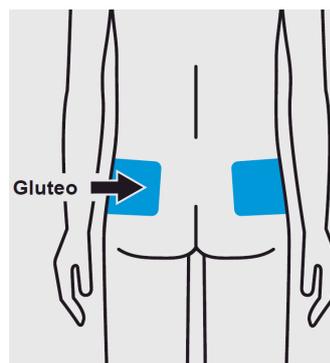
2. Iniettare lentamente l'intero contenuto e controllare

Selezionare e pulire un sito di iniezione nel quadrante superiore esterno del gluteo

Non somministrare attraverso altre vie.

Pulire il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol e far asciugare.

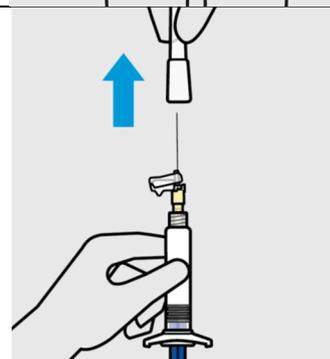
Non toccare, ventilare o soffiare sul sito di iniezione dopo averlo pulito.



Rimuovere la protezione dell'ago

Rimuovere la protezione dall'ago con un movimento dritto.

Non ruotare la protezione, in quanto ciò potrebbe allentare l'ago dalla siringa.



Iniettare lentamente e controllare

Applicare una pressione lenta e costante per premere **completamente** lo stantuffo. Questo dovrebbe richiedere circa 30-60 secondi.

Continuare a premere lo stantuffo se si avverte resistenza. Ciò è normale.

Mentre l'ago si trova nel muscolo, controllare che l'intero contenuto della siringa sia stato iniettato.



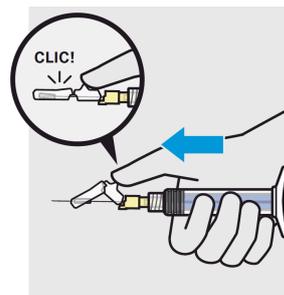
Rimuovere l'ago dal muscolo.

3. Dopo l'iniezione

Mettere in sicurezza l'ago

Una volta completata l'iniezione, utilizzare il pollice o una superficie piana per mettere in sicurezza l'ago nel dispositivo di sicurezza.

L'ago è in sicurezza quando si avverte il suono di un "clic".



Smaltire correttamente e controllare il sito di iniezione

Smaltire la siringa in un contenitore per oggetti taglienti approvato.

Potrebbe essere presente una piccola quantità di sangue o di liquido nel sito di iniezione. Esercitare pressione sulla pelle con un batuffolo di cotone o una garza fino a quando il sanguinamento non si interrompe.

Non strofinare il sito di iniezione.

Se necessario, coprire il sito di iniezione con un cerotto.

