

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BYANNLI 700 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
BYANNLI 1.000 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

700 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 1.092 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 700 mg paliperidon, in 3,5 ml.

1.000 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Elke voorgevulde spuit bevat 1.560 mg paliperidonpalmitaat, equivalent aan 1.000 mg paliperidon, in 5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte (injectie).
De suspensie is wit tot gebroken wit. De suspensie is pH-neutraal (ongeveer 7,0).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BYANNLI, een zesmaandelijks injectie, is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die klinisch stabiel zijn op de éénmaandelijks of driemaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten die adequaat worden behandeld met de éénmaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie in een dosis van 100 mg of 150 mg (bij voorkeur gedurende vier maanden of langer) of met de driemaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie in een dosis van 350 mg of 525 mg (gedurende ten minste één injectiecyclus) en die geen dosisaanpassing nodig hebben, kunnen overgeschakeld worden op de zesmaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie.

BYANNLI voor patiënten die adequaat worden behandeld met de éénmaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie

BYANNLI moet worden gestart op het moment van de volgende geplande dosis van de éénmaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie (± 7 dagen). Om een consistente onderhoudsdosis te kunnen vaststellen, wordt aanbevolen dat de laatste twee doses van de éénmaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie van dezelfde sterkte zijn alvorens BYANNLI te starten. De dosis van BYANNLI moet worden gebaseerd op de voorgaande dosis van de éénmaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie, zoals is weergegeven in de volgende tabel.

Overschakeling op BYANLI voor patiënten die adequaat worden behandeld met de éénmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie

Bij een laatste dosis van de éénmaandelijke injectie met paliperidonpalmitaat van	Start BYANLI in de volgende dosis*
100 mg	700 mg
150 mg	1.000 mg

* Er zijn geen equivalente doses BYANLI voor de éénmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie met doses van 25 mg, 50 mg of 75 mg, aangezien deze niet zijn onderzocht.

BYANLI voor patiënten die adequaat worden behandeld met de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie

BYANLI moet worden gestart op het moment van de volgende geplande dosis van de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie (\pm 14 dagen). De dosis van BYANLI moet worden gebaseerd op de voorgaande dosis van de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie, zoals is weergegeven in de volgende tabel.

Overschakeling op BYANLI voor patiënten die adequaat worden behandeld met de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie

Bij een laatste dosis van de driemaandelijke injectie met paliperidonpalmitaat van	Start BYANLI in de volgende dosis*
350 mg	700 mg
525 mg	1.000 mg

* Er zijn geen equivalente doses BYANLI voor de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie met doses van 175 mg of 263 mg, aangezien deze niet zijn onderzocht.

Na de initiële dosis van BYANLI moet BYANLI eenmaal per 6 maanden worden toegediend. Indien nodig kan de injectie maximaal 2 weken vóór of maximaal 3 weken na het geplande zesmaandelijke tijdstip aan patiënten worden toegediend (zie ook de rubriek *Gemiste dosis*).

Indien nodig kan de dosis van BYANLI elke 6 maanden worden aangepast binnen de dosisniveaus van 700 mg en 1.000 mg, afhankelijk van de individuele verdraagbaarheid en/of werkzaamheid bij de patiënt. Door de langdurige werking van BYANLI kan de reactie van de patiënt op een dosisaanpassing gedurende enkele maanden onduidelijk zijn (zie rubriek 5.2). Indien de patiënt symptomen blijft vertonen, dienen deze te worden behandeld volgens de gangbare klinische praktijk.

Overschakelen van andere antipsychotica

Patiënten moeten niet direct overgeschakeld worden van andere antipsychotica, omdat BYANLI alleen moet worden opgestart nadat de patiënt is gestabiliseerd op de driemaandelijke of éénmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie.

Overschakelen van BYANLI op andere antipsychotica

Als met BYANLI wordt gestopt, moet rekening worden gehouden met de verlengde afgifte.

Overschakelen van BYANLI op de éénmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie

In geval van overschakeling van BYANLI op de éénmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie moet de éénmaandelijke injectie worden toegediend op het moment van de volgende geplande BYANLI-dosis zoals aangegeven in onderstaande tabel. De startdosering zoals beschreven in de voorschriftinformatie van de éénmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie is niet vereist. Vervolgens moet men doorgaan met de toediening van de éénmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie met intervallen van een maand, zoals is beschreven in de voorschriftinformatie van dat product.

Doses van de éénmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie voor patiënten die overschakelen van BYANLI

Bij een laatste dosis van BYANLI van	Start de éénmaandelijke paliperidoninjectie 6 maanden later met de volgende dosis
700 mg	100 mg
1.000 mg	150 mg

Overschakelen van BYANNLI op de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie

In geval van overschakeling van patiënten van BYANNLI op de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie moet de driemaandelijke injectie worden toegediend op het moment van de volgende geplande BYANNLI-dosis zoals aangegeven in onderstaande tabel. Het startdoseringschema zoals beschreven in de voorschriftinformatie van de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie is niet vereist. De driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie moet dan worden toegediend met driemaandelijke intervallen, zoals aangegeven in de voorschriftinformatie voor dat product.

Doses van de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie voor patiënten die overschakelen van BYANNLI

Bij een laatste dosis van BYANNLI van	Start de driemaandelijke paliperidoninjectie 6 maanden later met de volgende dosis
700 mg	350 mg
1.000 mg	525 mg

Overschakelen van BYANNLI op dagelijks oraal paliperidon in tabletten met verlengde afgifte

In geval van overschakeling van patiënten van BYANNLI op paliperidontabletten met verlengde afgifte moet de dagelijkse toediening van de paliperidontabletten met verlengde afgifte worden begonnen 6 maanden na de laatste toediening van BYANNLI en moet de behandeling worden voortgezet met paliperidontabletten met verlengde afgifte zoals beschreven in de tabel hieronder. Patiënten die eerder stabiel waren op verschillende doses BYANNLI kunnen een vergelijkbare blootstelling aan paliperidon krijgen met paliperidontabletten met verlengde afgifte volgens de volgende conversieschema's:

Doses van paliperidontabletten met verlengde afgifte voor patiënten die overschakelen van BYANNLI*

Bij een laatste dosis van BYANNLI van	Maanden na de laatste BYANNLI-dosis		
	6 maanden t/m 9 maanden	Meer dan 9 maanden t/m 12 maanden	Meer dan 12 maanden
	Dagelijkse dosis paliperidontabletten met verlengde afgifte		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1.000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Alle doses van eenmaaldaagse paliperidontabletten met verlengde afgifte dienen te worden afgestemd op de individuele patiënt, rekening houdend met variabelen zoals de redenen voor het overschakelen, de reactie op eerdere behandeling met paliperidon, de ernst van psychotische symptomen en/of de aanleg voor bijwerkingen.

Gemiste dosis

Toedieningsperiode

BYANNLI moet eenmaal per 6 maanden worden geïnjecteerd. Om te vermijden dat een toediening van BYANNLI wordt gemist, kan de injectie maximaal 2 weken vóór of maximaal 3 weken na het geplande zesmaandelijke tijdstip aan de patiënt worden toegediend.

Gemiste doses

Als een geplande toediening is gemist en de tijd sinds de laatste injectie is	Actie
tot 6 maanden en 3 weken	Dien de BYANNLI-injectie zo spoedig mogelijk toe en begin vervolgens opnieuw met een injectieschema van eens per 6 maanden.
> 6 maanden en 3 weken tot < 8 maanden	De injectie met BYANNLI moet niet worden toegediend. Gebruik het aanbevolen hervattingsschema met éénmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie zoals aangegeven in onderstaande tabel.

≥ 8 maanden tot ≤ 11 maanden	De injectie met BYANNLI moet niet worden toegediend. Gebruik het aanbevolen hervattingsschema met éénmaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie zoals aangegeven in onderstaande tabel.
> 11 maanden	De injectie met BYANNLI moet niet worden toegediend. Hervat de behandeling met de éénmaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie zoals beschreven in de voorschriftinformatie van dat product. BYANNLI kan dan worden hervat nadat de patiënt adequaat is behandeld met de éénmaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie, bij voorkeur gedurende vier maanden of langer.

Aanbevolen hervattingsschema na onderbreking van BYANNLI gedurende > 6 maanden en 3 weken tot < 8 maanden		
Bij een laatste dosis van BYANNLI van	Dien de éénmaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie toe (in de deltaspiers ^a)	Dien vervolgens BYANNLI toe (in de bilspeer)
	Dag 1	1 maand na dag 1
700 mg	100 mg	700 mg
1.000 mg	150 mg	1.000 mg

Aanbevolen hervattingsschema na onderbreking van BYANNLI gedurende ≥ 8 maanden tot ≤ 11 maanden			
Bij een laatste dosis van BYANNLI van	Dien de éénmaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie toe (in de deltaspiers ^a)		Dien vervolgens BYANNLI toe (in de bilspeer)
	Dag 1	Dag 8	1 maand na dag 8
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1.000 mg	100 mg	100 mg	1.000 mg

^a Zie voor de keuze van de naald voor injectie in de deltaspiers op basis van het lichaamsgewicht *Informatie bedoeld voor medische beroepsbeoefenaren of hulpverleners in de gezondheidszorg* bij het product éénmaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie.

Speciale populaties

Ouderen

De werkzaamheid en veiligheid bij ouderen > 65 jaar zijn niet vastgesteld.

In het algemeen is de aanbevolen dosering BYANNLI voor oudere patiënten met een normale nierfunctie dezelfde als voor jongere volwassen patiënten met een normale nierfunctie. Omdat oudere patiënten echter een verminderde nierfunctie kunnen hebben, dient men *Nierinsufficiëntie* hieronder te raadplegen voor de dosisaanbevelingen voor patiënten met nierinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

BYANNLI is niet systematisch onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De plasmaconcentraties van oraal toegediend paliperidon zijn bij deze patiënten verhoogd (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 50 tot ≤ 80 ml/min) die stabiel waren op 100 mg éénmaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie ofwel 350 mg driemaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie, kunnen uitsluitend met de dosis van 700 mg overgeschakeld worden op BYANNLI. De dosis van 1.000 mg BYANNLI wordt niet aanbevolen voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie.

BYANNLI wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min).

Leverinsufficiëntie

BYANNLI is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Op basis van de ervaringen met oraal paliperidon is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie. Aangezien paliperidon niet is onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BYANNLI bij kinderen en jongeren < 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

BYANNLI is uitsluitend voor intramusculair gebruik in de bilspier. Het mag niet op een andere wijze worden toegediend. Elke injectie mag alleen door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend, waarbij de volledige dosis in één enkele injectie moet worden toegediend. De dosis moet langzaam, diep in het bovenste buitenste kwadrant van de bilspier worden geïnjecteerd. Overschakelen tussen de twee bilspieren moet worden overwogen voor volgende injecties als er ongemak optreedt op de plaats van de injectie (zie rubriek 4.8).

De naald voor de toediening van BYANNLI is een dunwandige 1½ inch, 20 gauge naald (0,9 mm × 38 mm), ongeacht het lichaamsgewicht. BYANNLI mag uitsluitend worden toegediend met de dunwandige naald die in de BYANNLI-verpakking wordt meegeleverd. Naalden uit de verpakking van de driemaandelijke of éénmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie of andere commercieel verkrijgbare naalden mogen bij de toediening van BYANNLI niet worden gebruikt (zie *Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg*).

De inhoud van de voorgevulde spuit moet voor de toediening visueel worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en verkleuring. Dit sterk geconcentreerde product vereist specifieke stappen om volledige resuspensie te waarborgen.

Het is belangrijk om **de spuit, met de dop naar boven**, met een losse pols **zeer snel** op en neer te bewegen **gedurende minimaal 15 seconden**. **Wacht even, schud vervolgens opnieuw** op dezelfde manier, met een losse pols **zeer snel** op en neer gedurende **nog eens 15 seconden** om het geneesmiddel te resuspenderen. **Ga meteen verder en injecteer BYANNLI**. Als er meer dan vijf minuten zijn verstreken voordat de injectie wordt toegediend, moet u de spuit opnieuw volgens bovenstaande instructies schudden om het geneesmiddel te resuspenderen (zie *Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg*).

Onvolledige toediening

BYANNLI is een sterk geconcentreerd product. Er zijn specifieke stappen nodig om te zorgen voor volledige resuspensie en om verstopping van de naald tijdens de injectie te voorkomen. Goed schudden kan de kans op een onvolledige injectie verkleinen. Door de doos horizontaal te vervoeren en te bewaren kan dit sterk geconcentreerde product beter geresuspendeerd worden. Volg de aanwijzingen in de *Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg* om een onvolledige injectie te voorkomen.

In het geval van een onvolledig geïnjecteerde dosis mag de resterende dosis in de spuit echter niet alsnog geïnjecteerd worden en mag er ook geen andere dosis worden gegeven, aangezien het moeilijk is om de hoeveelheid van de feitelijk toegediende dosis in te schatten. De patiënt dient tot de volgende geplande zesmaandelijke injectie van BYANNLI nauwlettend te worden gemonitord en behandeld als klinisch aangewezen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor risperidon of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij patiënten die in een acuut geagiteerde of ernstig psychotische staat verkeren

BYANNLI mag niet worden gebruikt om een acuut geagiteerde of ernstig psychotische staat te reguleren als onmiddellijke symptoombeheersing noodzakelijk is.

QT-interval

Voorzichtigheid is geboden wanneer paliperidon wordt voorgeschreven aan patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte of een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging en bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen waarvan wordt verondersteld dat ze het QT-interval verlengen.

Maligne neurolepticasyndroom (MNS)

Optreden van MNS, dat wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel, veranderd bewustzijn en verhoogde serum-creatinefosfokinasespiegels, is gemeld bij gebruik van paliperidon. Andere mogelijke klinische symptomen zijn myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Als een patiënt tekenen of symptomen ontwikkelt die wijzen op MNS, moet het gebruik van paliperidon worden stopgezet. Men dient rekening te houden met de langdurige werking van BYANNLI.

Tardieve dyskinesie/extrapiramidale symptomen

Geneesmiddelen met dopaminereceptor-antagonistische eigenschappen worden geassocieerd met de inductie van tardieve dyskinesie, dat wordt gekenmerkt door regelmatige, onwillekeurige bewegingen, voornamelijk van de tong en/of het gezicht. Als zich tekenen of symptomen van tardieve dyskinesie voordoen, moet overwogen worden het gebruik van alle antipsychotica, inclusief paliperidon, te staken. Men moet rekening houden met de langdurige werking van BYANNLI.

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten die gelijktijdig psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) en paliperidon krijgen, aangezien er extrapiramidale symptomen zouden kunnen optreden als de dosering van één of van beide geneesmiddelen wordt aangepast. Geleidelijke stopzetting van de behandeling met stimulantia wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Met paliperidon zijn gevallen van leukopenie, neutropenie en agranulocytose gemeld. Patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significant laag aantal witte bloedcellen (WBC's) of een geneesmiddelgeïnduceerde leukopenie/neutropenie moeten tijdens de eerste paar maanden van de behandeling regelmatig gecontroleerd worden en het stoppen met BYANNLI moet worden overwogen bij het eerste teken van een klinisch significante afname in WBC's in afwezigheid van andere oorzakelijke factoren. Patiënten met klinisch significante neutropenie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op koorts of andere symptomen of tekenen van infectie en moeten onmiddellijk worden behandeld als dergelijke symptomen of tekenen zich voordoen. Patiënten met ernstige neutropenie (absoluut aantal neutrofielen $< 1 \times 10^9/l$) moeten stoppen met BYANNLI en hun aantal WBC's laten controleren tot herstel ervan. Men moet rekening houden met de langdurige werking van BYANNLI.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden, zelfs bij patiënten die eerder oraal risperidon of oraal paliperidon verdroegen (zie rubriek 4.8).

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, diabetes mellitus en verergering van reeds bestaande diabetes, met onder andere diabetisch coma en ketoacidose, zijn met paliperidon gemeld. Conform de gebruikte richtlijnen voor antipsychotica, wordt gepaste klinische opvolging aanbevolen. Patiënten behandeld met BYANNLI moeten worden gecontroleerd op symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus moeten regelmatig gecontroleerd worden op verslechtering van de glucoseregulering.

Verandering in lichaamsgewicht

Bij het gebruik van BYANNLI is aanzienlijke gewichtsverandering gemeld. Het gewicht moet regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij patiënten met prolactineafhankelijke tumoren

Onderzoek met weefselkweek suggereert dat celgroei in humane borsttumoren kan worden gestimuleerd door prolactine. Hoewel klinische en epidemiologische studies tot op heden geen duidelijk verband hebben aangetoond met de toediening van antipsychotica, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een relevante medische voorgeschiedenis. Paliperidon moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bestaande tumor die mogelijk prolactineafhankelijk is.

Orthostatische hypotensie

Door de alfa-adrenerge blokkerende eigenschappen kan paliperidon orthostatische hypotensie induceren bij sommige patiënten. BYANNLI moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct of -ischemie, geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire ziekte of predisponerende factoren voor hypotensie (bijv. dehydratie en hypovolemie).

Epileptische aanvallen

BYANNLI moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of die andere aandoeningen hebben die de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen.

Nierinsufficiëntie

De plasmaconcentraties van paliperidon zijn verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 50 ml/min tot ≤ 80 ml/min) die zijn gestabiliseerd op ofwel éénmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie ofwel driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie, kunnen overgezet worden op BYANNLI (zie rubriek 4.2). De dosis van 1.000 mg BYANNLI wordt niet aanbevolen voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie. BYANNLI wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min) (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Indien paliperidon bij deze patiënten wordt gebruikt, is voorzichtigheid geboden.

Ouderen met dementie

BYANNLI is niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie. BYANNLI wordt niet aanbevolen voor het behandelen van oudere patiënten met dementie vanwege een verhoogd risico van algehele mortaliteit en cerebrovasculaire bijwerkingen.

Er wordt verondersteld dat de ervaring met risperidon die hieronder wordt besproken eveneens van toepassing is voor paliperidon.

Algehele mortaliteit

In een meta-analyse van 17 gecontroleerde klinische studies hadden oudere patiënten met dementie die met andere atypische antipsychotica werden behandeld, waaronder risperidon, aripiprazol, olanzapine en quetiapine, een verhoogd risico op overlijden in vergelijking met degenen die met placebo werden behandeld. Bij de patiënten die met risperidon werden behandeld was de mortaliteit 4%, ten opzichte van 3,1% bij placebo.

Cerebrovasculaire bijwerkingen

In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies met enkele atypische antipsychotica, waaronder risperidon, aripiprazol en olanzapine, bij patiënten met dementie werd een ongeveer drievoudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen gezien. Het mechanisme dat leidt tot dit verhoogde risico is niet bekend.

Ziekte van Parkinson en Lewy-body-dementie (LBD)

Artsen moeten de risico's tegen de voordelen afwegen als ze BYANNLI voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of met LBD, aangezien er bij beide groepen patiënten een verhoogd risico voor MNS en een verhoogde gevoeligheid voor antipsychotica kan bestaan. Deze verhoogde gevoeligheid kan zich, naast extrapiramidale symptomen, ook uiten als verwarring, verminderd bewustzijn of verlaagde waakzaamheid, of een instabiele houding waarbij de patiënt veel valt.

Priapisme

Van antipsychotica met alfa-adrenerge blokkerende effecten (waaronder paliperidon) is gemeld dat ze priapisme kunnen induceren. Patiënten moeten geïnformeerd worden dat ze met spoed medische hulp moeten inroepen als priapisme niet binnen 4 uur over is.

Regulering van de lichaamstemperatuur

Bij antipsychotica wordt een verstoring gezien in het vermogen van het lichaam om de lichaamstemperatuur te verlagen. De nodige voorzorg wordt aanbevolen als BYANNLI wordt voorgeschreven aan patiënten bij wie de lichaamstemperatuur onder bepaalde omstandigheden verhoogd kan zijn, zoals bij zware fysieke inspanning, blootstelling aan extreem hoge temperaturen, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge activiteit of dehydratie.

Veneuze trombo-embolie (VTE)

Met het gebruik van antipsychotica zijn gevallen van VTE gemeld. Aangezien patiënten die met antipsychotica worden behandeld vaak verworven risicofactoren voor VTE hebben, moeten alle mogelijke risicofactoren voor VTE voor en tijdens behandeling met BYANNLI worden geïdentificeerd en dienen preventieve maatregelen te worden genomen.

Anti-emetisch effect

In preklinische studies met paliperidon werd een anti-emetisch effect waargenomen. Wanneer dit effect bij mensen optreedt, kan het de symptomen en tekenen van overdosering met bepaalde geneesmiddelen, of aandoeningen zoals darmobstructie, het syndroom van Reye en een hersentumor, maskeren.

Toediening

Er moet voor worden gezorgd dat een onbedoelde injectie van BYANLI in een bloedvat wordt vermeden.

Intraoperatief floppy iris-syndroom (IFIS)

Tijdens cataractoperaties bij patiënten die werden behandeld met geneesmiddelen met een anti- α -1a-adrenerg effect, zoals BYANLI, is IFIS waargenomen (zie rubriek 4.8).

IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na deze operatie verhogen. Huidig of eerder gebruik van geneesmiddelen met een anti- α -1a-adrenerg effect dient voorafgaand aan de operatie aan de oogchirurg bekend te worden gemaakt. Het mogelijke voordeel van het stoppen met α -1-blokkerende therapie voorafgaand aan de cataractoperatie is niet vastgesteld en moet worden afgewogen tegen het risico van het stoppen met de antipsychotische therapie.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Men dient voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van BYANLI in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen, zoals klasse-IA-antiarritmica (bijv. kinidine, disopyramide) en klasse-III-antiarritmica (bijv. amiodaron, sotalol), bepaalde antihistaminica, bepaalde antibiotica (bijv. fluorochinolonen), enkele andere antipsychotica en bepaalde middelen tegen malaria (bijv. mefloquine). Deze lijst is indicatief en niet volledig.

Mogelijke effecten van BYANLI op andere geneesmiddelen

Paliperidon veroorzaakt hoogstwaarschijnlijk geen klinisch belangrijke farmacokinetische interacties met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom-P450 iso-enzymen.

Aangezien paliperidon primair een effect heeft op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8), dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van BYANLI in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen, bijv. anxiolytica, de meeste antipsychotica, hypnotica, opioïden, enz. of alcohol.

Paliperidon kan het effect van levodopa en andere dopamine-agonisten tegenwerken. Als deze combinatie noodzakelijk wordt gevonden, in het bijzonder bij patiënten in een terminaal stadium van de ziekte van Parkinson, dient van beide behandelingen de laagste effectieve dosis te worden voorgeschreven.

Aangezien paliperidon orthostatische hypotensie kan induceren (zie rubriek 4.4), kan een versterkt effect optreden als BYANLI wordt toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen met hetzelfde effect, bijv. andere antipsychotica, tricyclische antidepressiva.

Voorzichtigheid is geboden wanneer paliperidon in combinatie gebruikt wordt met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen (zoals fenothiazinen of butyrofenonen, tricyclische antidepressiva of SSRI's, tramadol, mefloquine, enz.).

Gelijktijdige toediening van orale paliperidontabletten met verlengde afgifte bij *steady-state* (12 mg eenmaal daags) met valproaat seminatium-tabletten met verlengde afgifte (500 mg tot 2 000 mg eenmaal daags) had geen effect op de *steady-state* farmacokinetische eigenschappen van valproaat.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de interactie tussen BYANNLI en lithium, maar een farmacokinetische interactie is onwaarschijnlijk.

Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op BYANNLI

Uit *in vitro*-studies blijkt dat CYP2D6 en CYP3A4 mogelijk minimaal betrokken kunnen zijn bij de metabolisering van paliperidon, maar er zijn geen aanwijzingen (noch *in vitro*, noch *in vivo*) dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon. Bij gelijktijdige toediening van oraal paliperidon met paroxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, werd geen klinisch significant effect gezien op de farmacokinetiek van paliperidon.

De gelijktijdige toediening van oraal paliperidon met verlengde werking eenmaal daags met 200 mg carbamazepine tweemaal daags veroorzaakte een daling van ongeveer 37% in de gemiddelde *steady-state* maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en AUC van paliperidon. Deze daling wordt in belangrijke mate veroorzaakt door een toename van de renale klaring van paliperidon met 35% die waarschijnlijk het gevolg is van inductie van het renale P-gp door carbamazepine. Een kleine afname van de hoeveelheid onveranderd actief bestanddeel die via de urine wordt uitgescheiden, wijst erop dat er een beperkt effect op het CYP-metabolisme of de biologische beschikbaarheid van paliperidon optreedt bij gelijktijdige inname van carbamazepine. Grotere dalingen in de plasmaconcentraties van paliperidon zouden zich kunnen voordoen bij hogere doseringen carbamazepine. Bij het opstarten van carbamazepine moet de dosis van BYANNLI opnieuw worden geëvalueerd en zonodig worden verhoogd. Anderzijds moet bij het stopzetten van een behandeling met carbamazepine de dosis van BYANNLI eveneens opnieuw worden geëvalueerd en zonodig worden verlaagd. Men dient rekening te houden met de langdurige werking van BYANNLI.

Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis van een orale paliperidontablet met verlengde afgifte van 12 mg met valproaat seminatrium-tabletten met verlengde afgifte (twee tabletten van 500 mg eenmaal daags) resulteerde in een toename van ongeveer 50% in C_{max} en AUC van paliperidon, waarschijnlijk als gevolg van een verhoogde orale absorptie. Aangezien er geen effect op de systemische klaring werd gezien, wordt geen klinisch significante interactie verwacht tussen valproaat seminatrium-tabletten met verlengde afgifte en BYANNLI intramusculaire injectie in de bilspier. Deze interactie is niet met BYANNLI onderzocht.

Gelijktijdig gebruik van BYANNLI met risperidon of met oraal paliperidon

Aangezien paliperidon de belangrijkste actieve metaboliet is van risperidon, is voorzichtigheid geboden wanneer BYANNLI samen met risperidon of met oraal paliperidon wordt toegediend gedurende langere tijd. De veiligheidsgegevens met betrekking tot het gelijktijdig gebruik van BYANNLI met andere antipsychotica zijn beperkt.

Gelijktijdig gebruik van BYANNLI met psychostimulantia

Het gebruik van psychostimulantia (bijv. methylfenidaat) in combinatie met paliperidon kan leiden tot extrapyramidale symptomen na een verandering in één of beide behandelingen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Na een eenmalige dosis BYANNLI zal de plasmablootstelling aan paliperidon naar verwachting tot 4 jaar aanhouden (zie rubriek 5.2). Hiermee moet rekening gehouden worden bij het opstarten van een behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden, gezien een mogelijke toekomstige zwangerschap of borstvoeding. BYANNLI mag alleen gebruikt worden bij vrouwen die zwanger willen worden als het duidelijk noodzakelijk is.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van paliperidon tijdens de zwangerschap. Intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat en oraal toegediend paliperidon bleken niet teratogeen in dieronderzoek, maar er werden andere vormen van reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan paliperidon, lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Paliperidon is in plasma gedetecteerd tot 18 maanden na een eenmalige dosis van de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie. Na een eenmalige dosis BYANNLI zal de plasmablootstelling aan paliperidon naar verwachting tot 4 jaar aanhouden (zie rubriek 5.2). Maternale blootstelling aan BYANNLI vóór en tijdens de zwangerschap kan leiden tot bijwerkingen bij de pasgeboren baby. BYANNLI mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Wanneer een therapeutische dosis wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft, wordt paliperidon in die mate in de moedermelk uitgescheiden dat effecten op het kind dat borstvoeding krijgt waarschijnlijk zijn. Aangezien geschat wordt dat één dosis BYANNLI tot 4 jaar in het plasma blijft (zie rubriek 5.2), kunnen kinderen die borstvoeding krijgen risico lopen, zelfs door toediening van BYANNLI lang voor het geven van borstvoeding. Patiënten die momenteel worden behandeld of die de afgelopen 4 jaar behandeld zijn met BYANNLI, dienen geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

In de niet-klinische studies zijn geen relevante effecten waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Paliperidon heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen als gevolg van mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het gezichtsvermogen, zoals sedatie, somnolentie, syncope, wazig zien (zie rubriek 4.8). Daarom dienen patiënten het advies te krijgen niet te rijden en geen machines te bedienen totdat bekend is hoe zij reageren op BYANNLI.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent waargenomen bijwerkingen gemeld bij $\geq 5\%$ van de patiënten in de gerandomiseerde dubbelblinde klinische studie met werkzame controle met BYANNLI waren bovensteluchtweginfectie, injectieplaatsreactie, verhoogd gewicht, hoofdpijn en parkinsonisme.

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden alle gerapporteerd met paliperidon, waarbij de frequentie categorie wordt geschat op basis van klinisch onderzoek met paliperidonpalmitaat. De volgende termen en frequenties worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen				
	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend ^a
Infecties en parasitaire aandoeningen		Bovensteluchtweg-infectie, urineweginfectie, influenza	pneumonie, bronchitis, luchtweginfectie, sinusitis, cystitis, oorinfectie, tonsillitis, onychomycose, cellulitis, subcutaan abces	ooginfectie, acarodermatitis	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			witte bloedcellen verlaagd, anemie	neutropenie, trombocytopenie, eosinofielentelling verhoogd	agranulocytose
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoeligheid		anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen		hyperprolactinemie ^b		abnormale secretie van antidiuretisch hormoon, glucose in urine	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hyperglykemie, gewicht verhoogd, gewicht verlaagd, verminderde eetlust	diabetes mellitus ^d , hyperinsulinemie, gestimuleerde eetlust, anorexie, bloed triglyceriden verhoogd, bloed cholesterol verhoogd	diabetische ketoacidose, hypoglykemie, polydipsie	waterintoxicatie
Psychische stoornissen	insomnia ^e	agitatie, depressie, angst	slaapstoornis, manie, verminderd libido, zenuwachtigheid, nachtmerrie	catatonie, verwarde toestand, somnambulisme, afgestompt affect, anorgasmie	slaapgerelateerde eetstoornis
Zenuwstelsel-aandoeningen		parkinsonisme ^c , acathisie ^c , sedatie/somnolentie, dystonie ^c , duizeligheid, dyskinesie ^c , tremor, hoofdpijn	tardieve dyskinesie, syncope, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid, houdingsafhankelijk, stoornis van aandacht, dysartrie, dysgeusie, hypoesthesie, paresthesie	maligne neuroleptica-syndroom, cerebrale ischemie, niet-reagerend op prikkels, bewustzijnsverlies, verminderd bewustzijn, convulsie ^e , evenwichtsstoornis, coördinatie afwijkend, titubatie van hoofd	diabetisch coma
Oogaandoeningen			gezichtsvermogen wazig, conjunctivitis, droog oog	glaucoom, oogbewegingsafwijking, oogrollen, fotofobie, traanproductie verhoogd, oculaire hyperemie	floppy iris-syndroom (intraoperatief)

Evenwichtsorga- en ooraandoeningen			vertigo, tinnitus, oorpijn		
Hartaandoeningen		tachycardie	atrioventriculair blok, geleidingsstoornis, elektrocardiogram QT verlengd, posturale orthostatische tachycardie- syndroom, bradycardie, elektrocardiogram abnormaal, hartkloppingen	atriumfibrillatie, sinusaritmie	
Bloedvataandoe- ningen		hypertensie	hypotensie, orthostatische hypotensie	longembolie, veneuze trombose, overmatig blozen	ischemie
Ademhalingsstel- sel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		hoest, neuscongestie	dyspneu, faryngolaryngeale pijn, bloedneus	slaapapneu- syndroom, longstuwning, luchtwegcongestie, reutel, piepen	hyperventilatie, aspiratiepneumoni e, dysfonie
Maagdarmsstelsel- aandoeningen		abdominale pijn, braken, nausea, constipatie, diarree, dyspepsie, tandpijn	abdominaal ongemak, gastro- enteritis, dysfagie, droge mond, flatulentie	pancreatitis, intestinale obstructie, gezwollen tong, fecale incontinentie, fecaloom, cheilitis	ileus
Lever- en galaandoeningen		transaminasen verhoogd	gamma- glutamyltransferase verhoogd, leverenzym verhoogd		geelzucht
Huid- en onderhuidaandoe- ningen			urticaria, pruritus, rash, alopecia, eczeem, droge huid, erytheem, acne	geneesmiddelen- eruptie, hyperkeratose, seborroïsche dermatitis, hoofdroos	syndroom van Stevens- Johnson/toxische epidermale necrolyse, angio- oedeem, huidverkleuring
Skeletspierstelsel- en bindweefselaan- doeningen		musculoskeletale pijn, rugpijn, artralgie	bloed creatinefosfokinase verhoogd, spierspasmen, gewrichtsstijfheid, spierzwakte	rabdomyolyse, gewrichtszwelling	houding afwijkend
Nier- en urine-wegaandoe- ningen			urine-incontinentie, pollakisurie, dysurie	urineretentie	
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					geneesmiddel- ontwennings- verschijnselen- syndroom, neonataal (zie rubriek 4.6)
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen		amenorroe	erectiele disfunctie, ejaculatiestoornis, menstruatiestoornis ^e , gynaecomastie, galactorroe, seksuele disfunctie, borstpijn	priapisme, gevoelige borsten, bloedaandring in de borsten, borstvergroting, vaginale afscheiding	

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		pyrexie, asthenie, vermoeidheid, injectieplaatsreactie	gezichtsoedeem, oedeem ^e , lichaamstemperatuur verhoogd, loop abnormaal, borstkaspijn, borstongemak, malaise, induratie	hypothermie, koude rillingen, dorst, geneesmiddelontwenningsverschijnselen-syndroom, injectieplaatsabces, injectieplaatscellulitis, injectieplaatscyste, injectieplaatshematoom	lichaamstemperatuur verlaagd, injectieplaatsnecrose, injectieplaatsulcus
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			vallen		

^a De frequentie van bijwerkingen is gekwalificeerd als 'niet bekend', omdat ze niet werden waargenomen in klinische studies met paliperidonpalmitaat. Ze zijn afgeleid van ofwel spontane postmarketingmeldingen waarbij de frequentie niet kan worden vastgesteld, ofwel van gegevens van klinische studies met en/of postmarketingmeldingen van risperidon (alle formuleringen) of oraal paliperidon.

^b Zie 'Hyperprolactinemie' hieronder.

^c Zie 'Extrapiramidale symptomen' hieronder.

^d In placebogecontroleerde studies werd diabetes mellitus gemeld bij 0,32% van de personen die behandeld werden met éénmaandelijke injecties met paliperidonpalmitaat, tegenover 0,39% in de placebogroep. De totale incidentie uit alle klinische studies was 0,65% bij alle personen behandeld met éénmaandelijke injecties met paliperidonpalmitaat.

^e **Insomnia omvat:** initiële insomnia, doorslaapstoornis; **Convulsie omvat:** grand mal convulsie; **Oedeem omvat:** gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, putjesoedeem; **Menstruatiestoornis omvat:** verlate menstruatie, onregelmatige menstruatie, oligomenorroe.

Bijwerkingen gezien bij formuleringen op basis van risperidon

Aangezien paliperidon de actieve metaboliet is van risperidon zijn de bijwerkingenprofielen van deze stoffen (waaronder zowel de orale als de injecteerbare formuleringen) relevant voor elkaar.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Anafylactische reactie

Bij patiënten die eerder oraal risperidon of oraal paliperidon konden verdragen, zijn er tijdens postmarketingervaring zeldzame gevallen van anafylactische reactie gemeld na toediening van de éénmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie (zie rubriek 4.4).

Reacties op de injectieplaats

In de klinische studie met BYANLI meldde 10,7% van de deelnemers een bijwerking gerelateerd aan de toedieningsplaats (4,5% van de proefpersonen behandeld met de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie als vergelijkingsmiddel). Geen van deze voorvallen was ernstig of leidde tot stoppen. Op basis van de klinische beoordeling door de onderzoekers waren induratie, roodheid en zwelling bij $\geq 95\%$ van de beoordelingen afwezig of mild. De pijn op de injectieplaats beoordeeld door de patiënt, met behulp van een visuele analoge schaal, was gering en nam in de loop van de tijd in intensiteit af.

Extrapiramidale symptomen (EPS)

In de klinische studie met BYANLI werden acathisie, dyskinesie, dystonie, parkinsonisme en tremor gemeld bij respectievelijk 3,6%, 1,5%, 0,6%, 5,0% en 0,2% van de deelnemers.

EPS omvatten een gepoolde analyse van de volgende termen: parkinsonisme (omvat extrapiramidale stoornis, extrapiramidale symptomen, aan-uit-fenomeen, ziekte van Parkinson, parkinsoncrisis, speekselhypersecretie, skeletspierstijfheid, parkinsonisme, kwijlen, tandradfenomeen, bradykinesie, hypokinesie, maskergelaat, gespannen spieren, akinesie, nekstijfheid, spierrigiditeit, parkinsonachtige gang, abnormale glabellareflex en parkinsonachtige rusttremor), acathisie (omvat acathisie, rusteloosheid, hyperkinesie en restless legs-syndroom), dyskinesie (omvat dyskinesie, chorea, bewegingsstoornis, spiertrekkingen, choreoathetose, athetose en myoclonus), dystonie (omvat dystonie, cervicaal spasme, emprosthotonus, oculogyrische crisis, oromandibulaire dystonie, risus sardonicus, tetanie, hypertonie, torticollis, onwillekeurige spiersamentrekkingen, spiercontracturen,

blefarospasme, oculogyratie, tongverlamming, gezichtsspasme, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, orofaryngeaal spasme, pleurothotonus, tongspasme en trismus) en tremor (omvat tremor, intentietremor).

Veranderingen in lichaamsgewicht

Het aantal proefpersonen in de 12 maanden durende klinische studie met BYANNLI met een abnormale procentuele gewichtsverandering vanaf de dubbelblinde *baseline* tot het dubbelblinde eindpunt is weergegeven in de tabel hieronder. De totale gemiddelde gewichtsverandering vanaf de dubbelblinde *baseline* tot het dubbelblinde eindpunt bedroeg +0,10 kg bij de BYANNLI-groep en +0,96 kg bij de groep met de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie. Bij proefpersonen in de leeftijd van 18-25 jaar werd een gemiddelde (SD) gewichtsverandering van -0,65 (4,955) kg waargenomen bij de BYANNLI-groep en +4,33 (7,112) kg bij de groep met de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie. Bij proefpersonen met overgewicht (BMI van 25 tot < 30) werd een gemiddelde gewichtsverandering waargenomen van -0,53 kg in de BYANNLI-groep en van +1,15 kg in de groep met de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie.

Aantal patiënten met abnormale procentuele gewichtsverandering vanaf (dubbelblinde) *baseline* tot eindpunt

Procentuele gewichtsverandering	PP3M ¹ (N = 219)	BYANNLI (N = 473)
Afname $\geq 7\%$	15 (6,8%)	43 (9,1%)
Toename $\geq 7\%$	29 (13,2%)	50 (10,6%)

¹ PP3M – driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie

Hyperprolactinemie

In de 12 maanden durende klinische studie naar BYANNLI bedroeg de gemiddelde (SD) verandering vanaf de dubbelblinde *baseline* in prolactinegehaltenes -2,19 (13,61) µg/l bij mannen en -4,83 (34,39) µg/l bij vrouwen in de groep met de zesmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie, en voor de groep met de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie was dit 1,56 (19,08) µg/l bij mannen en 9,03 (40,94) µg/l bij vrouwen. Tijdens de dubbelblinde fase kregen 3 vrouwen (4,3%) uit de groep met de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie en 5 vrouwen (3,3%) uit de groep met de zesmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie te maken met amenorroe.

Klasse-effecten

QT-verlenging, ventriculaire aritmieën (ventrikelfibrillatie, ventriculaire tachycardie), plotseling onverklaarbaar overlijden, hartstilstand en torsade de pointes kunnen optreden met antipsychotica.

Gevalen van VTE, waaronder gevallen van longembolie en gevallen van diep-veneuze trombose, zijn gemeld met antipsychotica (frequentie niet bekend).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in bijlage V**.

4.9 Overdosering

Symptomen

In het algemeen zijn de verwachte tekenen en symptomen een overdreven uiting van de bekende farmacologische effecten van paliperidon, d.w.z. sufheid en sedatie, tachycardie en hypotensie, QT-verlenging en extrapiramidale symptomen. Torsade de pointes en ventrikelfibrillatie zijn gemeld

bij een patiënt na een overdosering met oraal paliperidon. Bij acute overdosering moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat er meerdere geneesmiddelen bij betrokken zijn.

Behandeling

Bij de keuze van de vereiste behandeling en het herstel moet men rekening houden met de langdurige werking van het geneesmiddel en de lange eliminatiehalfwaardetijd van paliperidon. Er bestaat geen specifiek antidotum tegen paliperidon. Er dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen. Zorg ervoor dat de luchtwegen vrij zijn en vrij blijven, en dat de betrokkene voldoende zuurstof en beademing krijgt.

Er moet onmiddellijk cardiovasculaire controle plaatsvinden, waaronder een continue monitoring van mogelijke aritmieën door middel van ECG. Voor de behandeling van hypotensie en circulatoire collaps dienen geschikte maatregelen te worden genomen zoals intraveneuze toediening van vocht en/of sympathicomimetica. Bij ernstige extrapiramidale symptomen moeten anticholinergica worden toegediend. De patiënt moet onder strikt medisch toezicht en monitoring blijven tot hij/zij hersteld is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, overige antipsychotica, ATC-code: N05AX13

BYANNLI bevat een racemisch mengsel van (+)- en (-)-paliperidon.

Werkingsmechanisme

Paliperidon is een selectieve antagonist van monoamine-effecten, met farmacologische eigenschappen die verschillen van de klassieke neuroleptica. Paliperidon bindt sterk aan de serotonerge 5-HT₂- en dopaminerge D₂-receptoren. Paliperidon blokkeert ook de alfa-1-adrenerge receptoren en in iets mindere mate de H₁-histaminerge en alfa-2-adrenerge receptoren. De farmacologische activiteit van de (+)- en (-)-paliperidon-enantiomeren is kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar.

Paliperidon bindt niet aan cholinerge receptoren. Hoewel paliperidon een sterke D₂-antagonist is, wat voor zover bekend de symptomen van schizofrenie verlicht, veroorzaakt het in mindere mate katelepsie en vermindering van de motorische functies dan de klassieke neuroleptica. Het dominante, centrale serotonine-antagonisme van paliperidon kan de neiging tot het veroorzaken van extrapiramidale bijwerkingen verminderen.

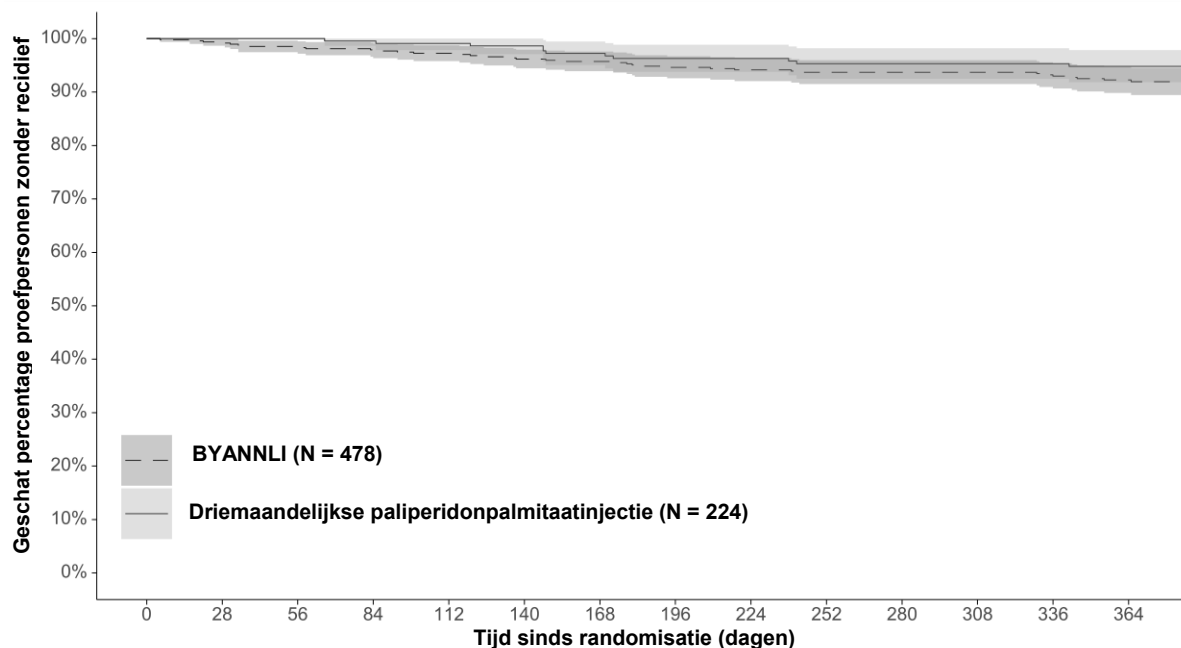
Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van BYANNLI voor de behandeling van schizofrenie bij patiënten die eerder adequaat waren behandeld met ofwel éénmaandelijks injecties met paliperidonpalmitaat gedurende ten minste 4 maanden ofwel met driemaandelijks injecties met paliperidonpalmitaat gedurende ten minste één injectiecyclus van 3 maanden, werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, interventionele, multicentrische, non-inferioriteits-, fase III-studie met werkzame controle met parallelle groepen bij volwassen patiënten. De primaire uitkomst was de tijd tot recidief.

De studie kende een open-labelfase die bestond uit screenings-, transitie- en onderhoudsfasen, gevolgd door een 12 maanden durende dubbelblinde fase waarin de patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met ofwel BYANNLI ofwel driemaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie. 702 adequaat behandelde patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met BYANNLI (478 patiënten) of driemaandelijks paliperidonpalmitaatinjectie (224 patiënten). De patiënten kregen ofwel 2 injectiecycli met BYANNLI (4 injecties in totaal; BYANNLI afgewisseld met placebo) ofwel 4 driemaandelijks paliperidonpalmitaatinjecties om de 3 maanden met regelmatig geplande bezoeken tussen de injecties door gedurende de studieduur van 12 maanden. Tijdens de

dubbelblinde fase was dosisaanpassing niet toegestaan. De patiënten bleven in deze fase tot ze een recidief doormaakten of aan beëindigings-/terugtrekkingscriteria voldeden, of tot het moment dat de studie werd beëindigd.

7,5% van de patiënten in de groep behandeld met BYANNLI en 4,9% van de patiënten in de groep behandeld met de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie maakten een recidief door tijdens de 12 maanden durende dubbelblinde fase, waarbij het geschatte verschil op basis van Kaplan-Meier (BYANNLI – driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie) 2,9% was (95%-BI: -1,1% tot 6,8%). De Kaplan-Meier-plot (met puntsgewijze 95%-betrouwbaarheidsbanden) van de tijd vanaf randomisatie tot dreigend recidief tijdens de 12 maanden durende dubbelblinde fase met werkzame controle voor BYANNLI 700 en 1.000 mg en voor de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie met 350 mg en 525 mg is weergegeven in figuur 1.



Figuur 1: Kaplan-Meier-plot (met puntsgewijze 95%-betrouwbaarheidsbanden) van percentage proefpersonen zonder recidief

De werkzaamheidsresultaten waren in beide behandelingsgroepen consistent over de populatiesubgroepen (geslacht, leeftijd en ras).

Vastgesteld werd dat de werkzaamheid van BYANNLI non-inferieur was aan de werkzaamheid van driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie bij volwassenen met een DSM-5-diagnose van schizofrenie. De bovenste betrouwbaarheidsgrens van het 95%-BI (6,8%) was lager dan 10%, de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met BYANNLI in alle subgroepen van pediatrische patiënten met schizofrenie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische gegevens van BYANNLI zijn weergegeven na uitsluitend toediening in de bilspier.

Absorptie en distributie

Vanwege zijn extreem lage oplosbaarheid in water lost de zesmaandelijke formulering van paliperidonpalmitaat langzaam op na intramusculaire injectie voordat het wordt gehydrolyseerd tot paliperidon en wordt geabsorbeerd in de systemische circulatie. De afgifte van de werkzame stof na een eenmalige dosis van de driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie begint al op dag 1 en duurt tot wel 18 maanden. De afgifte van BYANNLI duurt naar verwachting langer. Paliperidon-plasmaconcentraties zijn slechts tot 6 maanden na toediening van BYANNLI onderzocht. Op basis van populatiefarmacokinetische simulaties zullen paliperidonconcentraties na een eenmalige dosis van 1.000 mg BYANNLI naar verwachting tot ongeveer 4 jaar in het plasma blijven. De concentratie paliperidon die ongeveer 4 jaar na een eenmalige dosis van 1.000 mg BYANNLI nog in de circulatie aanwezig is, zal naar verwachting laag zijn ($< 1\%$ van de gemiddelde niveaus bij *steady-state*).

De gegevens die in deze paragraaf gepresenteerd worden, zijn gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse. Na één enkele injectie van BYANNLI in de bilspier in doses van 700 en 1.000 mg stijgen de plasmaconcentraties van paliperidon geleidelijk en bereiken ze de voorspelde maximale plasmaconcentraties op respectievelijk dag 33 en dag 35. Het afgifteprofiel en het doseringsschema van BYANNLI resulteren in aanhoudende therapeutische concentraties gedurende 6 maanden. De C_{\max} en $AUC_{6 \text{ maanden}}$ van BYANNLI waren ongeveer evenredig met de dosis over een dosisbereik van 700-1.000 mg. De mediane *steady-state* piek-dalratio is ongeveer 3,0.

De plasma-eiwitbinding van racemisch paliperidon is 74%.

Biotransformatie en eliminatie

In een studie met oraal ^{14}C -paliperidon met onmiddellijke afgifte werd één week na orale inname van één enkele dosis van 1 mg ^{14}C -paliperidon met onmiddellijke afgifte 59% van de dosis onveranderd in de urine uitgescheiden. Dit toont aan dat paliperidon geen uitgebreide metabolisatie in de lever ondergaat. Van de toegediende radioactiviteit werd ongeveer 80% in de urine teruggevonden en 11% in de feces. *In vivo* zijn vier afbraakroutes gevonden: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering en benzisoxazol-splitsing. Geen van deze routes is verantwoordelijk voor afbraak van meer dan 10% van de dosis. Hoewel *in vitro*-studies doen vermoeden dat CYP2D6 en CYP3A4 een rol spelen bij de afbraak van paliperidon, is er geen bewijs *in vivo* dat deze iso-enzymen een belangrijke rol spelen bij de afbraak van paliperidon. Populatiefarmacokinetische analyses toonden na toediening van oraal paliperidon geen detecteerbare verschillen aan in de schijnbare klaring van paliperidon tussen snelle en trage metaboliseerders van CYP2D6-substraten. *In vitro*-studies met microsomen uit de lever van de mens toonden aan dat paliperidon de afbraak van geneesmiddelen die via de iso-enzymen van cytochroom-P450 (waaronder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 en CYP3A5) worden gemetaboliseerd, niet in aanzienlijke mate remt.

In vitro-studies hebben aangetoond dat paliperidon een substraat is van P-gp en een zwakke remmer van P-gp in hoge concentraties. Er zijn geen *in vivo*-gegevens beschikbaar en de klinische relevantie is niet bekend.

Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse wordt de mediane schijnbare halfwaardetijd van paliperidon na toediening van BYANNLI in de bilspier in doses van 700 en 1.000 mg geschat op respectievelijk 148 en 159 dagen.

Langwerkende zesmaandelijke paliperidonpalmitaatinjectie versus andere formuleringen van paliperidon

BYANNLI is ontwikkeld voor het afgeven van paliperidon over een periode van 6 maanden, terwijl de éénmaandelijke of driemaandelijke producten respectievelijk iedere maand of iedere drie maanden worden toegediend. BYANNLI-doses van 700 mg en 1.000 mg resulteren in blootstellingen aan paliperidon die vergelijkbaar zijn met blootstellingen die worden verkregen met de overeenkomstige doses van de éénmaandelijke of driemaandelijke paliperidonpalmitaatinjecties of de overeenkomstige eenmaaldaagse doses van paliperidontabletten met verlengde afgifte (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Paliperidon wordt niet in uitgebreide mate gemetaboliseerd in de lever. Hoewel BYANNLI niet werd onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie, is een dosisaanpassing bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie niet nodig. In een studie met oraal paliperidon bij personen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) waren de plasmaconcentraties van het vrije paliperidon vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Paliperidon is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

BYANNLI is niet systematisch onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Het gebruik van een eenmalige orale tablet paliperidon 3 mg met verlengde afgifte werd onderzocht bij personen met verschillende gradaties van nierfunctie. De eliminatie van paliperidon verminderde bij afnemende geschatte creatinineklaring. De totale klaring van paliperidon bij personen met een verminderde nierfunctie bleek gemiddeld met 32% afgenomen bij milde ($\text{CrCl} = 50$ tot ≤ 80 ml/min), met 64% bij matige ($\text{CrCl} = 30$ tot ≤ 50 ml/min) en met 71% bij ernstige ($\text{CrCl} = 10$ tot < 30 ml/min) nierinsufficiëntie, hetgeen gemiddeld overeenkomt met respectievelijk een 1,5-, 2,6- en 4,8-voudig toegenomen blootstelling (AUC_{inf}) ten opzichte van gezonde personen.

Ouderen

Een populatiefarmacokinetische analyse toonde geen bewijs voor leeftijdgerelateerde farmacokinetische verschillen.

Body Mass Index (BMI)/lichaamsgewicht

Bij personen met overgewicht of obesitas werd een lagere C_{max} waargenomen. Bij de schijnbare *steady-state* met BYANNLI waren de dalconcentraties vergelijkbaar tussen personen met een normaal gewicht, met overgewicht en met obesitas.

Ras

Farmacokinetische analyse toonde geen bewijs voor klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek tussen rassen.

Geslacht

Populatiefarmacokinetische analyse toonde geen bewijs voor verschillen in de farmacokinetiek met betrekking tot het geslacht.

Rookgedrag

Op basis van *in vitro*-studies met enzymen uit de menselijke lever blijkt paliperidon geen substraat voor CYP1A2; roken zou daarom geen effect moeten hebben op de farmacokinetiek van paliperidon. Het effect van roken op de farmacokinetiek van paliperidon werd met BYANNLI niet bestudeerd. Een

populatiefarmacokinetische analyse op basis van gegevens met orale paliperidontabletten met verlengde afgifte toonde bij rokers een iets lagere blootstelling aan paliperidon dan bij niet-rokers. Het is echter niet waarschijnlijk dat dit verschil klinisch relevant is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met herhaalde toediening van intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat (de éénmaandelijke formulering) en oraal toegediende paliperidon bij ratten en honden hebben voornamelijk farmacologische effecten aangetoond, zoals sedatie en prolactinegemedieerde effecten op de borstklieren en de genitaliën. Bij dieren die werden behandeld met paliperidonpalmitaat werd een ontstekingsreactie gezien op de plaats van de intramusculaire injectie. Nu en dan trad abcesvorming op.

In reproductiestudies bij de rat met oraal risperidon, dat bij de rat en de mens in sterke mate wordt omgezet in paliperidon, werden bijwerkingen gezien op het geboortegewicht en de overleving van de nakomelingen. Er werd geen embryotoxiciteit of misvorming gezien na intramusculaire toediening van paliperidonpalmitaat aan zwangere ratten tot de hoogste dosis (160 mg/kg/dag), wat overeenkomt met 1,6 keer het blootstellingsniveau bij de mens met de maximaal aanbevolen dosis van 1.000 mg. Andere dopamine-antagonisten hebben bij toediening aan zwangere dieren negatieve effecten veroorzaakt op het leervermogen en de motorische ontwikkeling van de nakomelingen.

Paliperidonpalmitaat en paliperidon waren niet genotoxisch. Bij carcinogeniteitsonderzoek met oraal risperidon bij ratten en muizen werd een toename gezien van hypofyse-adenomen (bij muizen), endocriene pancreasadenomen (bij ratten) en adenomen van de borstklieren (bij beide soorten). De carcinogene potentie van intramusculair geïnjecteerd paliperidonpalmitaat werd beoordeeld bij ratten. Er was een statistisch significante toename in borstklieradenocarcinomen bij vrouwtjesratten met 10, 30 en 60 mg/kg/maand. Mannelijke ratten lieten een statistisch significante stijging zien in borstklieradenomen en -carcinomen met 30 en 60 mg/kg/maand, wat 0,3 en 0,6 maal het blootstellingsniveau is bij de maximaal aanbevolen dosis bij de mens van 1.000 mg. Deze tumoren kunnen te maken hebben met het langdurige dopamine-D2-antagonisme en de hyperprolactinemie. De relevantie van deze gegevens over tumoren bij knaagdieren voor het risico bij de mens is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 20
Polyethyleenglycol 4.000
Citroenzuurmonohydraat
Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat
Natriumhydroxide (voor pH-regulering)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Horizontaal vervoeren en opslaan. Zie de pijlen op de doos van het product voor de juiste oriëntatie.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

700 mg

3,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, zuigerstang, eindstop en dop (broombutylrubber) met een dunwandige 20G 1½ inch veiligheidsnaald (0,9 mm × 38 mm).

1.000 mg

5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (cyclisch-olefine-copolymeer) met een zuigerstop, zuigerstang, eindstop en dop (broombutylrubber) met een dunwandige 20G 1½ inch veiligheidsnaald (0,9 mm × 38 mm).

Verpakkingsgroottes:

Verpakking bevat 1 voorgevulde spuit en 1 naald

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit product horizontaal vervoeren en opslaan om dit sterk geconcentreerde product beter te kunnen resuspenderen en om verstopping van de naald te voorkomen.

De spuit gedurende minstens 15 seconden zeer snel schudden, even wachten en vervolgens nog eens 15 seconden schudden. De suspensie dient voorafgaand aan injectie visueel geïnspecteerd te worden. Na goed mengen ziet het product er homogeen, dik en melkachtig wit uit. Volledige instructies voor het gebruik en het hanteren van BYANNLI worden gegeven in de bijsluiter (zie *Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg*).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juni 2020
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BYANNLI 700 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
paliperidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 700 mg paliperidon (als paliperidonpalmitaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: polysorbaat 20, polyethyleenglycol 4.000, citroenzuurmonohydraat, natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte
1 voorgevulde spuit van 3,5 ml
1 naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik (bilspier).



Iedere 6 maanden toedienen



Schud de spuit ZEER SNEL met een op- en neerwaartse beweging gedurende 15 seconden. Herhaal dit.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend toedienen met de naald die in de verpakking is meegeleverd.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Vervoer en opslag met DEZE ZIJDE BOVEN
PLAT NEERLEGGEN
BOVEN
Omhoog wijzende pijlen aanbrengen
ONDER
Vervoer en opslag met DEZE ZIJDE ONDER
PLAT NEERLEGGEN

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1453/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

BYANNLI 700 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP BLISTERVERPAKKING (BAKJE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BYANNLI 700 mg injectievloeistof
paliperidon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. OVERIGE

Vereist specifieke manier van schudden om klontering te voorkomen.
Lees de *informatie bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg*.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

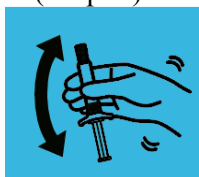
VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BYANNLI 700 mg injectievloeistof
paliperidon

2. WIJZE VAN TOEDIENING

IM (bilspier)



Snel schudden

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

700 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BYANNLI 1.000 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
paliperidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 1.000 mg paliperidon (als paliperidonpalmitaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: polysorbaat 20, polyethyleenglycol 4.000, citroenzuurmonohydraat,
natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte
1 voorgevulde spuit van 5 ml
1 naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik (bilspier).



Iedere 6 maanden toedienen



Schud de spuit ZEER SNEL met een op- en neerwaartse beweging gedurende
15 seconden. Herhaal dit.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend toedienen met de naald die in de verpakking is meegeleverd.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Vervoer en opslag met DEZE ZIJDE BOVEN
PLAT NEERLEGGEN
BOVEN
Omhoog wijzende pijlen aanbrengen
ONDER
Vervoer en opslag met DEZE ZIJDE ONDER
PLAT NEERLEGGEN

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1453/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

BYANNLI 1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP BLISTERVERPAKKING (BAKJE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BYANNLI 1.000 mg injectievloeistof
paliperidon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. OVERIGE

Vereist specifieke manier van schudden om klontering te voorkomen.
Lees de *informatie bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg*.

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

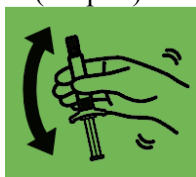
VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BYANNLI 1.000 mg injectievloeistof
paliperidon

2. WIJZE VAN TOEDIENING

IM (bilspier)



Snel schudden

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1.000 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

BYANNLI 700 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit BYANNLI 1.000 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit paliperidon

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is BYANNLI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is BYANNLI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

In BYANNLI zit de werkzame stof paliperidon. Deze stof hoort bij de groep medicijnen die antipsychotica heten.

Dit medicijn is voor de langdurige behandeling van de klachten van schizofrenie. Het is voor volwassen patiënten.

Kreeg u eerder een behandeling met een injectie met paliperidonpalmitaat (eenmaal per maand of eenmaal per drie maanden)? Als u daar goed op reageerde, dan kan uw arts een behandeling met BYANNLI starten.

Schizofrenie is een ziekte met 'positieve' en 'negatieve' kenmerken. Positief betekent een teveel aan verschijnselen die er normaal niet zijn. Een persoon met schizofrenie kan bijvoorbeeld:

- stemmen horen of dingen zien die er niet zijn (hallucinaties genoemd),
- dingen geloven die niet waar zijn (waanideeën genoemd),
- of ongewoon wantrouwig zijn naar anderen.

Negatief betekent het niet hebben van gedragingen of gevoelens die er normaal wel zijn. Iemand met schizofrenie kan bijvoorbeeld:

- teruggetrokken zijn en emotioneel niet reageren,
- of moeite hebben met duidelijk en logisch praten.

Mensen met deze ziekte kunnen zich ook depressief, angstig, schuldig of gespannen voelen.

BYANNLI kan helpen de klachten van uw ziekte te verminderen. Het kan ook het risico verkleinen dat uw klachten terugkomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor risperidon.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Dit medicijn is niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie. Maar oudere patiënten met dementie kunnen een hoger risico hebben op een beroerte of op overlijden als ze andere, vergelijkbare medicijnen krijgen (zie rubriek 4).

Alle medicijnen hebben bijwerkingen. Enkele van de bijwerkingen van dit medicijn kunnen de klachten van andere ziektes erger maken. Daarom is het belangrijk met uw arts te praten over de hieronder genoemde ziektes. Deze kunnen erger worden tijdens de behandeling met dit medicijn.

- Als u de ziekte van Parkinson heeft.
- Als u een soort dementie heeft die 'Lewy-body-dementie' of 'dementie met Lewy-lichaampjes' wordt genoemd.
- Als u ooit eerder een ziekte heeft gehad met klachten als een verhoogde temperatuur en stijve spieren (ook bekend als maligne neurolepticasyndroom).
- Als u ooit eerder last had van trekkende of schokkende bewegingen in uw gezicht, of van uw tong of andere lichaamsdelen. Hierover had u geen controle (tardieve dyskinesie).
- Als u weet dat u in het verleden weinig witte bloedcellen had (dat kan door andere medicijnen zijn gekomen maar dat hoeft niet).
- Als u suikerziekte heeft (diabetes mellitus) of een groter risico daarop.
- Als u borstkanker heeft gehad of een tumor in de hypofyse in de hersenen.
- Als u een hartziekte heeft of daarvoor een behandeling krijgt, waardoor u een grotere kans heeft op een lage bloeddruk.
- Als u een lage bloeddruk heeft wanneer u plotseling gaat staan of rechtop gaat zitten.
- Als u wel eens een aanval van epilepsie heeft gehad.
- Als u problemen met uw nieren heeft.
- Als u problemen met uw lever heeft.
- Als u een erectie (stijve penis) heeft die pijn doet of niet weg gaat.
- Als uw lichaam moeilijk op de juiste temperatuur blijft of als u last heeft van te hoge lichaamstemperatuur.
- Als u extreem veel van het hormoon prolactine in uw bloed heeft. Of als u een tumor heeft die misschien te maken heeft met prolactine.
- Als u of iemand anders in uw familie wel eens bloedklonters (bloedpropjes) heeft gehad. Het ontstaan van bloedklonters kan te maken hebben met het gebruik van antipsychotica.

Heeft u een van deze ziektes? Zeg dat dan tegen uw arts. Het kan zijn dat de arts uw dosis wil aanpassen. Of de arts wil u een poosje controleren.

Het kan zijn dat uw arts bij u het aantal witte bloedcellen wil controleren. Dat is omdat patiënten met dit medicijn heel soms in hun bloed gevaarlijk lage aantallen hadden van een bepaalde soort witte bloedcellen. Die cellen zijn nodig om te vechten tegen infecties.

In zeldzame gevallen kunt u een allergische reactie krijgen na injecties met BYANLI. Zelfs als u eerder wel goed tegen paliperidon of risperidon kon dat u via de mond innam. Krijgt u last van huiduitslag, een dikke keel, jeuk of kunt u moeilijk ademen? Zoek direct medische hulp. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie.

Dit medicijn kan ervoor zorgen dat u zwaarder of lichter wordt. Grote veranderingen in uw gewicht kunnen slecht voor uw gezondheid zijn. Uw arts moet u regelmatig wegen.

Uw arts moet controleren of u tekenen heeft van te veel suiker in uw bloed. Sommige patiënten met dit medicijn kregen suikerziekte (diabetes mellitus). Of hun suikerziekte werd erger. Heeft u al suikerziekte? Dan moet de hoeveelheid suiker in uw bloed regelmatig gecontroleerd worden.

Dit medicijn kan ervoor zorgen dat u minder snel gaat braken (overgeven). Daardoor is er een kans dat u de normale reactie van het lichaam na het inslikken van giftige stoffen niet opmerkt. Of dat u andere ziektes niet opmerkt.

Staaroperaties

Krijgt u een oogoperatie? Vertel uw oogarts dan dat u dit medicijn gebruikt. Want bij een operatie aan het oog vanwege vertroebeling van de lens (staar of cataract), kunnen problemen optreden:

- het kan zijn dat de pupil (het zwart gekleurde cirkeltje in het midden van uw oog) niet groot genoeg wordt;
- de iris (het gekleurde deel van het oog) kan tijdens de operatie slap worden en dat kan het oog beschadigen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Gebruik dit medicijn niet bij kinderen en jongeren onder 18 jaar. Het is niet bekend of het bij deze patiënten veilig is en of het wel goed werkt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BYANNLI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Gebruikt u naast dit medicijn ook carbamazepine (een medicijn tegen epilepsie en wisselingen van de stemming)? Dan kan het zijn dat uw dosis van BYANNLI aangepast moet worden.

Dit medicijn werkt voor het grootste deel in de hersenen. Gebruikt u ook andere medicijnen die in de hersenen werken, zoals andere psychiatrische medicijnen, sterke pijnstillers (opioïden), medicijnen tegen allergieën (antihistaminica) en slaapmiddelen? Dan kunnen bepaalde bijwerkingen zoals slaperigheid of andere effecten op de hersenen erger worden.

Gebruikt u voor langere tijd ook risperidon of paliperidon dat u via de mond inneemt? Vertel dat aan uw arts. Misschien moet uw dosis van BYANNLI worden veranderd.

Dit medicijn kan de bloeddruk verlagen. U moet voorzichtig zijn als u dit medicijn gebruikt samen met andere medicijnen die de bloeddruk verlagen.

Dit medicijn kan het effect verminderen van medicijnen tegen de ziekte van Parkinson en tegen 'rusteloze benen' (bijv. levodopa).

Dit medicijn kan een afwijking op het hartfilmpje (ECG) geven. Dan doet de elektrische prikkel er langer over om door een bepaald deel van het hart te gaan (dit heet QT-verlenging). Er zijn ook andere medicijnen met dit effect. Bijvoorbeeld medicijnen voor de behandeling van afwijkingen in het hartritme, voor de behandeling van infecties en andere antipsychotica.

Heeft u wel eens aanvallen van epilepsie gehad? Zo ja, dan kan de kans daarop groter worden door dit medicijn. Er zijn ook andere medicijnen met dit effect. Bijvoorbeeld bepaalde medicijnen voor de behandeling van depressie, voor de behandeling van infecties en andere antipsychotica.

BYANNLI moet voorzichtig worden gebruikt samen met medicijnen die de activiteit van het centrale zenuwstelsel versterken (psychostimulantia, zoals methylfenidaat).

Waarop moet u letten met alcohol?

Drink geen alcohol.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Een enkele dosis van dit medicijn kan nog 4 jaar in uw lichaam blijven. Dit kan een risico zijn voor de baby. Wilt u zwanger worden? Dan mag u BYANNLI alleen gebruiken als het echt nodig is.

Zwangerschap

Gebruik dit medicijn niet als u zwanger bent, behalve als u dit met uw arts heeft afgesproken. Pasgeboren baby's van moeders die paliperidon in de laatste drie maanden van hun zwangerschap hebben gebruikt, kunnen de volgende problemen krijgen:

- trillen
- stijve en/of zwakke spieren
- slaperig zijn
- opwinding
- problemen met de ademhaling
- problemen met voeden.

Pasgeboren baby's moeten goed in de gaten worden gehouden. Krijgt uw baby een van deze klachten? Laat uw baby dan nakijken door een arts.

Borstvoeding

Dit medicijn kan met de moedermelk aan de baby worden doorgegeven. Het kan schadelijk zijn voor de baby, zelfs nog een lange tijd na de laatste dosis. Geef daarom geen borstvoeding tijdens het gebruik van dit medicijn of als u dit in de afgelopen 4 jaar heeft gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Tijdens behandeling met dit medicijn kunt u duizelig of heel erg moe worden. U kunt ook problemen krijgen met het zien (zie rubriek 4). Houd hier rekening mee in situaties waarin u goed moet opletten. Bijvoorbeeld bij het autorijden of het bedienen van machines.

BYANNLI bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw arts of andere zorgverlener injecteert dit medicijn. Uw arts vertelt u wanneer u uw volgende injectie moet krijgen. Het is belangrijk dat u uw geplande injectie niet overslaat. Kunt u niet op de afspraak met uw arts komen? Bel direct om zo snel mogelijk een andere afspraak te maken.

U krijgt eenmaal per 6 maanden een injectie met BYANNLI in uw bil.

Uw arts kan u op het moment van uw volgende injectie meer of minder van dit medicijn geven. Dat is afhankelijk van uw klachten.

Patiënten met problemen met de nieren

Heeft u lichte problemen met uw nieren? Dan bepaalt uw arts of u BYANNLI kunt gebruiken. Dit gebeurt op basis van de dosis van uw eerdere injecties met paliperidonpalmitaat. Die kreeg u eenmaal per maand of eenmaal in de drie maanden. De dosis van 1.000 mg BYANNLI wordt niet aangeraden. Heeft u matige tot ernstige problemen met uw nieren? Dan mag u dit medicijn niet gebruiken.

Ouderen

Uw arts kan uw dosis van dit medicijn aanpassen als uw nieren minder goed werken.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

U krijgt dit medicijn onder medisch toezicht; het is daarom niet te verwachten dat u te veel krijgt.

Patiënten die te veel paliperidon hebben gekregen, kunnen de volgende klachten hebben:

- slaperig zijn of verminderd bewustzijn (sedatie),
- snelle hartslag,
- lage bloeddruk,
- een afwijkend hartfilmpje (ECG),
- langzame of vreemde bewegingen van het gezicht, het lichaam, de armen of de benen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u geen injecties meer krijgt, kunnen uw klachten van schizofrenie erger worden. Stop niet met dit medicijn, behalve als uw arts dit heeft gezegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Krijgt u een van de ernstige bijwerkingen hieronder? Dan moet u misschien direct een medische behandeling krijgen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar het ziekenhuis waar u het dichtst bij bent.

- Bloedklonters (bloedpropjes) in de aderen, vooral in de benen. Dit komt zelden voor (bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers). Dit merkt u onder andere aan:
 - opzwellen, pijn en roodheid van het been (diepveneuze trombose)
 - pijn op de borst en moeite met ademen door bloedklonters die via bloedvaten in de longen terecht zijn gekomen (longembolie).
- Klachten van een beroerte. Hoe vaak dit voorkomt is niet bekend (dat is niet af te leiden uit de gegevens die er zijn). Klachten zijn onder andere:
 - uw geestelijke toestand verandert plotseling
 - plotseling zwakte of een verdoofd gevoel van uw gezicht, armen of benen - vooral aan één kant - of u gaat onduidelijk praten, zelfs al is het heel kort.
- Maligne neurolepticasyndroom. Dit komt zelden voor (bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers). Klachten zijn onder andere:
 - Koorts, stijve spieren, zweten of een verminderd bewustzijn.
- Een erectie (stijve penis) die niet weg gaat en die pijn kan doen (priapisme). Dit komt zelden voor (bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers).
- Regelmatige bewegingen (trekkend of schokkend) van uw tong, mond, gezicht of andere lichaamsdelen (tardieve dyskinesie). Dit komt soms voor (bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).
- Ernstige allergische reactie (anafylactische reactie). Hoe vaak dit voorkomt is niet bekend (dat is niet af te leiden uit de gegevens die er zijn). Klachten zijn onder andere:
 - koorts
 - opzwellen van de mond, het gezicht, de lip(pen) of de tong
 - benauwdheid
 - jeuk, huiduitslag en soms dalen van de bloeddruk.

Reageerde u eerder goed op risperidon of paliperidon dat u via de mond innam? Dan kan het in zeldzame gevallen toch zijn dat er na injecties met paliperidon een allergische reactie optreedt.

- *Floppy iris*-syndroom. Tijdens een operatie aan het oog vanwege vertroebeling van de lens (staar of cataract) kan de iris (het gekleurde deel van het oog) slap worden. Dat kan het oog beschadigen (zie ook 'Staaroperaties' in rubriek 2). Hoe vaak dit voorkomt is niet bekend (dat is niet af te leiden uit de gegevens die er zijn).
- Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse. Ernstige of levensbedreigende huiduitslag met blaren en afschilferende huid. De uitslag kan beginnen in en rond de mond, neus, ogen en geslachtsorganen. Daarna kan de uitslag verspreiden naar andere plaatsen op het lichaam. Hoe vaak dit voorkomt is niet bekend (dat is niet af te leiden uit de gegevens die er zijn).

Krijgt u een of meer van de hiervoor genoemde bijwerkingen? Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar het ziekenhuis waar u het dichtst bij bent.

- Agranulocytose. Gevaarlijk weinig van een bepaald soort witte bloedcellen in uw bloed. Deze heeft u nodig om u te beschermen tegen infecties. Hoe vaak dit voorkomt is niet bekend (dat is niet af te leiden uit de gegevens die er zijn).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- moeilijk in slaap vallen of doorslapen.

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- klachten van gewone verkoudheid, ontsteking van de urinewegen, griepig gevoel
- BYANLI kan de hoeveelheid van een hormoon met de naam prolactine verhogen. Dit wordt gevonden met een bloedonderzoek (dit kan wel of niet klachten geven). Zijn er wel klachten van meer prolactine? Dan zijn deze klachten bij mannen bijvoorbeeld: zwelling van de borsten, moeilijk een stijve penis kunnen krijgen of houden of andere seksuele problemen. Bij vrouwen kan het gaan om: gevoelige borsten, overgeslagen menstruaties (ongesteldheid) of andere problemen met uw menstruatiecyclus
- veel suiker in het bloed, aankomen in gewicht, afvallen, minder eetlust
- prikkelbaar zijn, depressie, angst
- parkinsonisme. Deze ziekte kan de volgende klachten geven. Langzame of minder goede beweging, een gevoel van stijve of gespannen spieren (en daardoor schokkende bewegingen) en soms zelfs een gevoel dat een beweging even ‘bevriest’ en dan opnieuw begint. Andere tekenen van parkinsonisme zijn: langzaam, schuifelend lopen, trillen als u verder niet beweegt, meer speeksel en/of kwijlen en verlies van emotie in het gezicht.
- een onrustig gevoel, slaperig zijn of minder helder zijn
- dystonie: dit is een ziekte waarbij de spieren langzaam of langdurig samentrekken zonder dat je het wilt. Het kan in elk deel van het lichaam voorkomen (en kan leiden tot een vreemde houding). Maar dystonie komt vaak voor bij de spieren van het gezicht, met vreemde bewegingen van de ogen, de mond, de tong of de kaak
- duizelig zijn
- dyskinesie: dit is een ziekte waarbij de spieren bewegen zonder dat je het wilt. Bijvoorbeeld met herhaalde, spastische, kronkelende bewegingen of stuipen
- trillen (schudden)
- hoofdpijn
- snelle hartslag
- hoge bloeddruk
- hoest, verstopte neus
- pijn in de buik, braken, misselijk zijn, verstopping (obstipatie), diarree, het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed (indigestie), tandpijn
- te veel van bepaalde stoffen in uw bloed (levertransaminasen)
- pijn in uw botten, spieren, rug of gewrichten
- geen menstruatie hebben (ongesteldheid)
- koorts, zwakte, moeheid
- een reactie op de plaats van de injectie zoals jeuk, pijn of zwelling.

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- longontsteking, ontsteking van de borst (bronchitis), ontsteking van de luchtwegen, ontsteking van de neus- en bijholtes, blaasontsteking, oorontsteking, ontstoken amandelen, schimmelinfectie van de nagels, ontsteking van de huid
- minder witte bloedcellen
- bloedarmoede
- allergische reactie
- suikerziekte (diabetes) of het erger worden daarvan, meer insuline in uw bloed (een hormoon dat de hoeveelheid suiker in uw bloed regelt)

- meer eetlust
- minder eetlust, met als gevolg ondervoeding en laag lichaamsgewicht
- veel triglyceriden (een soort vet) in het bloed, meer cholesterol in uw bloed
- probleem met slapen, veel te blij zijn (manie), minder zin in seks, zenuwachtig zijn, nachtmerries
- flauwvallen, een rusteloze drang om lichaamsdelen te bewegen, duizelig worden bij het rechtop gaan staan, stoornis in de aandacht, problemen met praten, verlies van smaak of vreemde smaak, minder gevoel van de huid voor pijn en aanraking; een tintelend, prikkelend of verdoofd gevoel van de huid
- wazig zien, ontsteking van het oog of bindvliesontsteking (het oog jeukt, traant en is rood), droog oog
- draaierig gevoel (vertigo), oorsuizen, oorpijn
- een onderbreking van de elektrische prikkel tussen het bovenste en onderste deel van het hart, de elektrische prikkel van het hart is niet normaal, verlenging van het QT-interval van uw hart, snelle hartslag bij het rechtop gaan staan, langzame hartslag, het hartfilmpje (ECG) laat een afwijking zien, een fladderend of bonzend gevoel in uw borst (hartkloppingen)
- lage bloeddruk, lage bloeddruk bij het rechtop gaan staan (daardoor kunnen sommige mensen die dit medicijn gebruiken zich licht in het hoofd of duizelig voelen, of kunnen ze flauwvallen als ze plotseling rechtop gaan staan of zitten)
- kortademig zijn, keelpijn, bloedneuzen
- vervelend gevoel in de buik, ontsteking van de maag of darmen, moeite met slikken, droge mond, heel veel gas in de darmen of windrigheid
- meer van een leverenzym met de naam gamma-glutamyltransferase (GGT) in uw bloed, meer leverenzymen in uw bloed
- galbulten (of netelroos), jeuk, huiduitslag, haarverlies, uitslag (eczeem), droge huid, rode huid, puistjes, ontsteking (abces) onder de huid, schilferende jeukende (hoofd)huid
- meer van een enzym in uw bloed met de naam CPK (creatinefosfokinase)
- kramp in de spieren, stijve gewrichten, zwakke spieren
- uw plas (urine) niet kunnen ophouden (incontinentie), vaak moeten plassen, pijn bij het plassen
- erectiestoornis, probleem met de zaadlozing, overgeslagen menstruaties of andere problemen met uw cyclus (bij vrouwen), ontwikkeling van borsten bij mannen, seksuele stoornis, pijn in de borsten, lekken van melk uit de borsten
- opzwellen van het gezicht, de mond, ogen of lip(pen); opzwellen van het lichaam, de armen of benen
- verhoging van de temperatuur van het lichaam
- een verandering in uw manier van lopen
- pijn op de borst, vervelend gevoel op de borst, zich niet lekker voelen
- harder worden van de huid
- vallen.

Zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- oogontsteking
- ontsteking van de huid door mijten
- meer eosinofielen (een type witte bloedcel) in uw bloed
- minder bloedplaatjes (bloedcellen die bloedingen helpen te stoppen)
- onvoldoende uitscheiding van een hormoon dat de hoeveelheid plas (urine) regelt
- suiker in de plas (urine)
- levensgevaarlijke gevolgen van suikerziekte die niet onder controle is
- te weinig suiker in het bloed
- veel te veel water drinken
- verward zijn
- niet bewegen of reageren terwijl u wakker bent (catatonie)
- slaapwandelen
- te weinig emotie
- geen orgasme kunnen krijgen

- niet reageren op prikkels; bewusteloos; minder bewustzijn; stuipen (epileptische aanvallen), stoornis in het evenwicht
- vreemde coördinatie van uw bewegingen
- glaucoom (verhoogde druk in de oogbol)
- problemen met het bewegen van uw ogen, rollen van de ogen, overgevoeligheid van de ogen voor licht, meer tranen, rode ogen
- schudden van het hoofd wat u niet tegen kunt houden
- boezemfibrilleren (een vreemd hartritme), onregelmatige hartslag
- heel erg blozen
- moeilijk ademen tijdens de slaap (slaapapneu)
- verstopping in de longen, verstopte luchtwegen
- krakend geluid in de longen
- piepende ademhaling
- ontsteking van de alvleesklier
- gezwollen tong
- ontlasting niet kunnen ophouden, zeer harde ontlasting, een verstopping in de darmen
- gesprongen lippen
- huiduitslag die te maken heeft met het medicijn, dikker worden van de huid, roos op het hoofd
- opzwellen van gewrichten
- afbraak van spierweefsel (rhabdomyolyse)
- niet kunnen plassen
- gevoelige borsten, vergroting van de klieren in uw borst, grotere borsten
- afscheiding uit de vagina
- zeer lage temperatuur van het lichaam, koude rillingen, dorst hebben
- klachten door het stoppen met het medicijn
- ophoping van pus (etter) door een ontsteking op de plaats van de injectie, diepe ontsteking in de huid, een cyste (holte) op de plaats van de injectie, blauwe plek op de plaats van de injectie.

Niet bekend: met de beschikbare gegevens kan niet worden bepaald hoe vaak dit voorkomt

- gevaarlijk veel water drinken
- eetstoornis die te maken heeft met uw slaap
- coma door suikerziekte die niet onder controle is
- snel en oppervlakkig ademen, longontsteking door het inademen van voedsel, probleem met de stem
- minder zuurstof in delen van uw lichaam (door verminderde bloedstroom)
- te weinig beweging van de darmen en daardoor verstopping
- geel worden van de huid en de ogen (geelzucht)
- verkleurde huid
- vreemde houding
- hebben moeders BYANLI gebruikt tijdens de zwangerschap? Dan kunnen de pasgeboren baby's bijwerkingen van het medicijn krijgen en/of ontweningsverschijnselen. Bijvoorbeeld prikkelbaar zijn, vertraagde of langdurige samentrekkingen van de spieren, beven, slaperig zijn en problemen met ademen en de voeding
- een afname in temperatuur van het lichaam
- dode huidcellen op de plaats van de injectie, een zweer op de plaats van de injectie.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Horizontaal vervoeren en bewaren. Aan de pijlen op de doos ziet u hoe u de doos moet neerleggen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is paliperidon.

Elke voorgevulde spuit van BYANNLI 700 mg bevat 1.092 mg paliperidonpalmitaat, gelijk aan 700 mg paliperidon, in 3,5 ml.

Elke voorgevulde spuit van BYANNLI 1.000 mg bevat 1.560 mg paliperidonpalmitaat, gelijk aan 1.000 mg paliperidon, in 5 ml.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Polysorbaat 20

Polyethyleenglycol 4.000

Citroenzuurmonohydraat

Natriumdiwaterstoffsfaat-monohydraat

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

Hoe ziet BYANNLI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

BYANNLI is een witte tot gebroken witte suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit. De pH (zuurgraad) is ongeveer 7,0. De arts of verpleegkundige schudt de spuit eerst heel snel om te zorgen dat de inhoud goed gemengd is voordat de injectie wordt toegediend.

Elke verpakking bevat 1 voorgevulde spuit en 1 naald.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

Fabrikant

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel.: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

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

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

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

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
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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



Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en moet door de zorgverlener worden gelezen samen met de volledige voorschriftinformatie (Samenvatting van de productkenmerken).

Belangrijke veiligheidssamenvatting

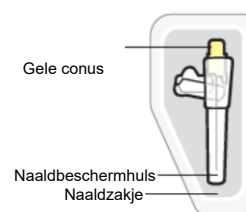
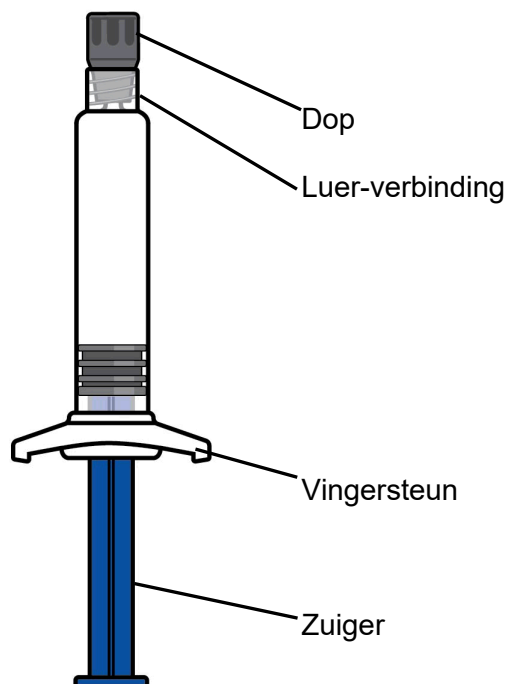
	<p>Schud de spuit, met de dop van de spuit naar boven, HEEL SNEL gedurende minimaal 15 seconden. Wacht dan even en schud daarna weer 15 seconden.</p>
<p>Vervoer en opslag</p> 	<p>De doos in horizontale positie vervoeren en opslaan verbetert de resuspendeerbaarheid van dit sterk geconcentreerde product.</p>
<p>Bereiding</p>	<p>BYANNLI (suspensie met verlengde afgifte voor zesmaandelijkse paliperidonpalmitaatinjectie) dient langer en sneller geschud te worden dan de maandelijks te injecteren paliperidonpalmitaat-suspensie met verlengde afgifte.</p> <p>BYANNLI moet worden toegediend door een zorgverlener als één enkele injectie.</p> <p>- Verdeel de dosis niet over meerdere injecties. BYANNLI is uitsluitend bestemd voor intramusculair gebruik in de bilspier.</p> <p>- Dien de injectie langzaam toe, diep in de spier, en let er daarbij op dat niet in een bloedvat wordt geïnjecteerd.</p>
<p>Dosering</p>	<p>Dien BYANNLI eenmaal per 6 maanden toe.</p>
<p>Dunwandige veiligheidsnaald</p>	<p>Het is belangrijk om uitsluitend de dunwandige veiligheidsnaald (1½ inch, 20 gauge, 0,9 mm × 38 mm) te gebruiken die in de verpakking is meegeleverd. Deze naald is uitsluitend ontworpen voor gebruik met BYANNLI.</p>

Inhoud van de verpakking

Dunwandige veiligheidsnaald

20G x 1½ inch
Gebruik uitsluitend de naald die in de verpakking is meegeleverd

Voorgevulde spuit

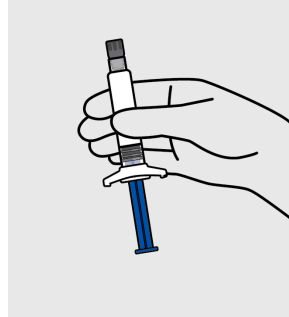


Dunwandige veiligheidsnaald

1. Klaarmaken voor injectie

Dit sterk geconcentreerde product vereist specifieke stappen voor de resuspensie.

Houd de spuit altijd vast met de dop naar boven.

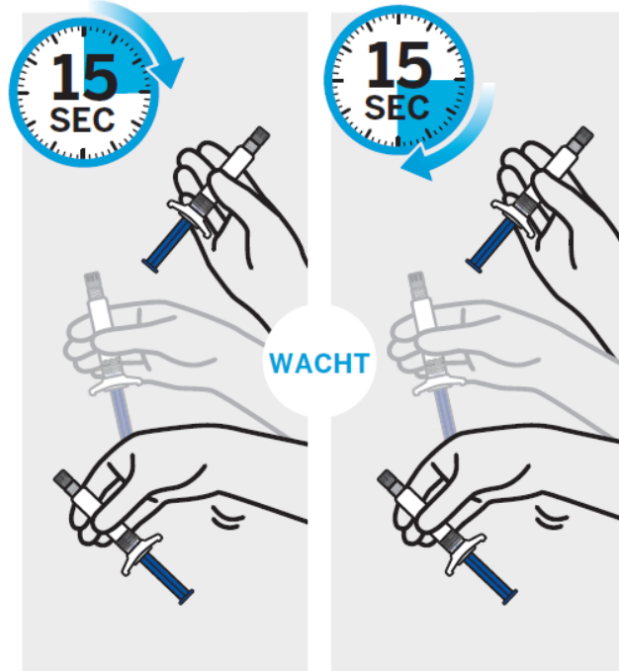


Om volledige resuspensie te waarborgen, moet u de spuit als volgt schudden:

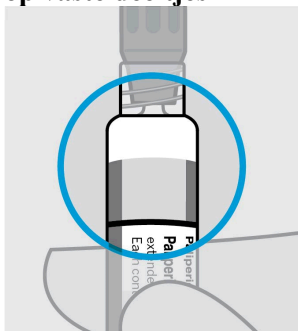
- met korte ZEER SNELLE op- en neergaande bewegingen
- met een losse pols

Schud de spuit HEEL SNEL gedurende minstens 15 seconden. Wacht dan even en schud daarna nog eens 15 seconden.

Als er tussen het schudden en de injectie meer dan 5 minuten verstrijken, schud de spuit dan nogmaals ZEER SNEL met de punt van de spuit omhoog gedurende minimaal 30 seconden om het geneesmiddel te resuspenderen



Controleer de suspensie op vaste deeltjes



Goed gemengd



- Homogeen, dik en melkachtig wit
- Luchtbelletjes zijn normaal

Niet goed gemengd



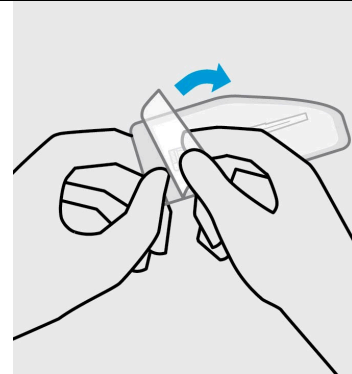
! STOP

- Vaste deeltjes aan de zijkanten en boven in de spuit
- Geen homogeen mengsel
- Dunne vloeistof

Het product kan gaan klonteren. Als dit gebeurt: schud de spuit HEEL SNEL, met de dop naar boven, gedurende minstens 15 seconden. Wacht dan even en schud daarna weer 15 seconden.

Open het naaldzakje

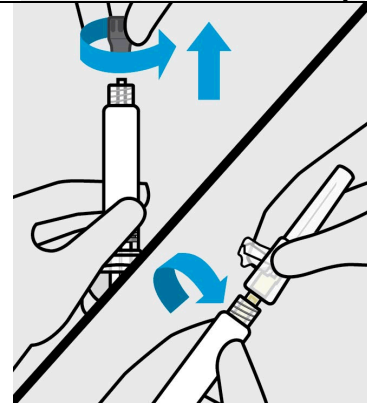
Haal de beschermfolie van het zakje.
Leg het zakje - met de naald erin - op een schone ondergrond.



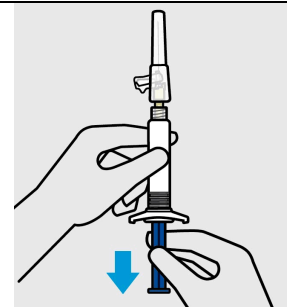
Haal de dop van de spuit en bevestig de naald

1. Pak de spuit vast met de dop naar boven.
2. Verwijder de dop met een draaiende en trekkende beweging.
3. Bevestig de veiligheidsnaald op de spuit met een voorzichtige, draaiende beweging om barsten in of schade aan de naaldconus te voorkomen. Controleer voor toediening altijd op tekenen van beschadiging of lekkage.

Gebruik uitsluitend de naald die in de verpakking is meegeleverd.

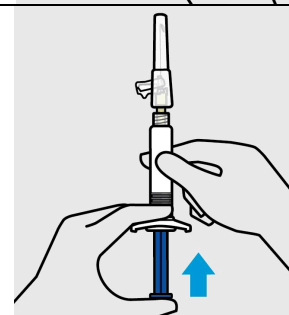


1. Trek de zuiger terug
2. Houd de spuit rechtop.
3. Trek de zuiger zachtjes terug om te zorgen dat er geen vast materiaal meer in de top van de spuit zit. Dat maakt het makkelijker om de zuiger tijdens het injecteren in te duwen.



Verwijder luchtbelletjes

Duw de zuiger voorzichtig in totdat er een druppeltje vloeistof uit de naald komt.



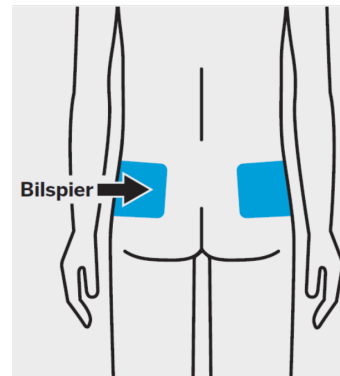
2. Injecteer langzaam de hele inhoud en controleer

Kies een injectieplaats in het bovenste buitenste kwadrant van de bil en maak deze schoon

Niet via een andere route toedienen.

Maak de injectieplaats schoon met een doekje of watje met alcohol en laat hem drogen.

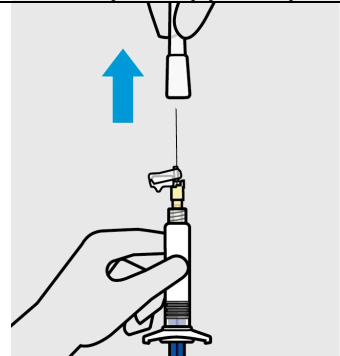
Na het reinigen de injectieplaats **niet aanraken**, droogföhnen of droogblazen.



Verwijder de naaldbeschermhuls

Trek de beschermhuls met een rechte beweging van de naald.

Draai niet aan de beschermhuls, want hierdoor kan de naald losraken van de spuit.

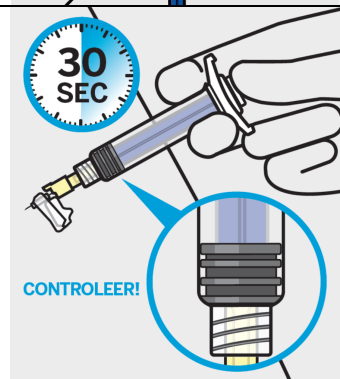


Langzaam injecteren en controleren

Oefen langzaam stevige en gelijkmatige druk uit om de zuiger **volledig** in te duwen. Dit duurt ongeveer 30-60 seconden.

Blijf de zuiger induwen als u weerstand voelt. Deze weerstand is normaal.

Controleer met de naald nog in de spier of de volledige inhoud van de spuit is geïnjecteerd.



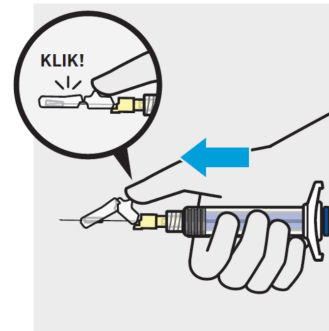
Trek de naald terug uit de spier.

3. Na de injectie

Naald opsluiten in het beschermkapje

Als u klaar bent met de injectie, gebruik dan uw duim of een vlak oppervlak om de naald in het veiligheidsmechanisme op te sluiten.

De naald is veilig opgesloten als u een klik hoort.



Op de juiste wijze afvoeren en de injectieplaats controleren

Gooi de spuit in een goedgekeurde naaldencontainer.

Op de injectieplaats kan wat bloed of vloeistof zitten. Druk met een wattenbolletje of gaasje op de huid tot het bloeden stopt.

Niet wrijven over de injectieplaats.

Zo nodig kunt u een pleister op de injectieplaats plakken.

