

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BYANNLI 700 mg depotinjektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
BYANNLI 1 000 mg depotinjektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

700 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 1 092 mg paliperidonpalmitat i 3,5 ml svarende til 700 mg paliperidon

1 000 mg depotinjektionsvæske, suspension

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 1 560 mg paliperidonpalmitat i 5 ml svarende til 1 000 mg paliperidon

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotinjektionsvæske, suspension (injektion).
Suspensionen er hvid til offwhite. Suspensionen er pH-neutral (ca. 7,0).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

BYANNLI, der er en 6-månedlig injektion, er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af skizofreni hos voksne patienter, der er klinisk stabile på 1-månedlig eller 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Patienter, der er tilstrækkeligt behandlet med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion i doser på 100 mg eller 150 mg (så vidt muligt i fire måneder eller mere) eller 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion i doser på 350 mg eller 525 mg (i mindst én injektionscyklus), og som ikke kræver dosisjustering, kan skiftes til 6-månedlig paliperidonpalmitat til injektion.

BYANNLI til patienter, der har været tilstrækkelig behandlet med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion

BYANNLI påbegyndes i stedet for den næste planlagte dosis med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion (\pm 7 dage). For at fastslå en ensartet vedligeholdelsesdosis anbefales det, at de sidste to doser med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion er den samme dosisstyrke, før BYANNLI startes. Doseringen af BYANNLI skal baseres på den tidligere dosis med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, som vist i nedenstående tabel:

Overgang til BYANNLI til patienter, der har været tilstrækkeligt behandlet med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion

Hvis den sidste dosis af 1-månedlig paliperidon til injektion er	Påbegyndes BYANNLI med følgende dosis*
100 mg	700 mg
150 mg	1 000 mg

* Der er ingen tilsvarende dosis af BYANNLI for doser på 25 mg, 50 mg eller 75 mg af 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, da dette ikke er blevet undersøgt.

BYANNLI til patienter, der har været tilstrækkeligt behandlet med 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion

BYANNLI påbegyndes i stedet for den næste planlagte dosis med 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion (\pm 14 dage). Doseringen af BYANNLI skal baseres på den tidligere dosis med 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, som vist i nedenstående tabel:

Overgang til BYANNLI til patienter, der har været tilstrækkeligt behandlet med 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion

Hvis den sidste dosis af 3-månedlig paliperidon til injektion er	Påbegyndes BYANNLI med følgende dosis*
350 mg	700 mg
525 mg	1 000 mg

* Der er ingen tilsvarende dosis af BYANNLI for doser på 175 mg eller 263 mg af 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, da dette ikke er blevet undersøgt.

Efter den indledende dosis af BYANNLI skal BYANNLI administreres én gang hver 6. måned. Hvis det er nødvendigt, kan patienten få injektionen op til 2 uger før eller op til 3 uger efter det planlagte tidspunkt hver 6. måned (se også afsnittet *Oversprungen dosis*).

Dosen af BYANNLI kan om nødvendigt justeres hver 6. måned mellem dosisniveauerne på 700 mg og 1 000 mg afhængigt af tolerabilitet og/eller virkning på den individuelle patient. På grund af BYANNLI's langtidsvirkende effekt er patientens respons på en justeret dosis muligvis ikke synligt i flere måneder (se pkt. 5.2). Hvis en patient forbliver symptomatisk, skal denne behandles i henhold til klinisk praksis.

Skift fra andre antipsykotiske lægemidler

Patienten må ikke skiftes direkte fra andre antipsykotika, eftersom BYANNLI kun må påbegyndes, efter at patienten er stabil på 3-månedlig eller 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion.

Skift fra BYANNLI til andre antipsykotiske lægemidler

Hvis behandling med BYANNLI seponeres, skal der tages hensyn til dets forlængede frigivelse af lægemiddelstoffet.

Skift fra BYANNLI til 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion

Ved skift fra BYANNLI til 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion skal den 1-månedlige injektion administreres på det tidspunkt, hvor den næste planlagte BYANNLI-dosis skulle have været administreret, som vist i nedenstående tabel. Opstartsdosis som beskrevet i ordinationsoplysningerne i produktresuméet for 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion er ikke påkrævet. 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion skal derefter doseres med månedlige intervaller som beskrevet i ordinationsoplysningerne for det pågældende produkt.

Doser af 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion til patienter, der skifter fra BYANNLI

Hvis den sidste dosis af BYANNLI er	Påbegyndes 1-månedlig paliperidon til injektion 6 måneder senere med følgende dosis
700 mg	100 mg
1 000 mg	150 mg

Skift fra BYANLI til 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion

Ved skift af patienter fra BYANLI til 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion skal den 3-månedlige injektion administreres på det tidspunkt, hvor den næste planlagte BYANLI-dosis skulle have været administreret, som vist i nedenstående tabel. Opstartsdosisregimenet, som er beskrevet i ordinationsoplysningerne i produktresuméet for 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, er ikke påkrævet. 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion skal derefter doseres med 3-månedlige intervaller som beskrevet i ordinationsoplysningerne for det pågældende produkt.

Doser af 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion til patienter, der skifter fra BYANLI

Hvis den sidste dosis af BYANLI er	Påbegyndes 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion 6 måneder senere med følgende dosis
700 mg	350 mg
1 000 mg	525 mg

Skift fra BYANLI til orale daglige paliperidon-depottabletter

Ved skift af patienter fra BYANLI til paliperidon-depottabletter bør den daglige dosis paliperidon-depottabletter startes 6 måneder efter den sidste dosis BYANLI, og behandlingen med paliperidon-depottabletter bør fortsættes som beskrevet i nedenstående tabel. Patienter, der tidligere er stabiliseret på forskellige af doser BYANLI, kan opnå en lignende eksponering for paliperidon med paliperidon-depottabletter i henhold til følgende konverteringsregimener:

Dosering af paliperidon-depottabletter til patienter, der skifter fra BYANLI*

Hvis den sidste dosis af BYANLI er	Måneder efter sidste dosis BYANLI		
	6 måneder til 9 måneder	Mere end 9 måneder til 12 måneder	Mere end 12 måneder
	Daglig dosis paliperidon-depottabletter		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1 000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Dosering af paliperidon-depottabletter én gang dagligt bør individualiseres til den enkelte patient under hensyntagen til variabler såsom årsag til skift, respons på tidligere paliperidon-behandling, sværhedsgraden af psykotiske symptomer og/eller tilbøjelighed til bivirkninger.

Oversprungen dosis

Doseringsvindue

BYANLI skal injiceres en gang hver 6. måned. For at undgå, at en dosis BYANLI springes over, kan patienterne gives en injektion op til 2 uger før eller op til 3 uger efter det planlagte 6-måneders tidspunkt.

Oversprungne doser

Hvis en planlagt dosis springes over, og tiden siden sidste injektion er	Handling
op til 6 måneder og 3 uger	Injektionen af BYANLI skal administreres hurtigst muligt, og derefter genoptages tidsplanen med 6-måneders injektion.
> 6 måneder og 3 uger op til < 8 måneder	Injektion af BYANLI bør ikke administreres. Brug det anbefalede genopstartsregimen med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, som vist i nedenstående tabel.
≥ 8 måneder til ≤ 11 måneder	Injektion af BYANLI bør ikke administreres. Brug det anbefalede genopstartsregimen med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, som vist i nedenstående tabel.

> 11 måneder	Injektion af BYANNLI bør ikke administreres. Genopstart behandling med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion som beskrevet i ordinationsoplysningerne for det pågældende produkt. BYANNLI kan derefter genoptages, når patienten har været tilstrækkelig behandlet med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion så vidt muligt i fire måneder eller mere.
--------------	--

Anbefalet genopstartsregimen efter manglende behandling med BYANNLI i > 6 måneder og 3 uger op til < 8 måneder		
Hvis den sidste dosis af BYANNLI var	Administrer 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion (i musculus deltoideus ^a)	Administrer derefter BYANNLI (i gluteus maximus)
	Dag 1	1 måned efter dag 1
700 mg	100 mg	700 mg
1 000 mg	150 mg	1 000 mg

Anbefalet genopstartsregimen efter manglende behandling med BYANNLI \geq 8 måneder til \leq 11 måneder			
Hvis den sidste dosis af BYANNLI var	Administrer 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion (i musculus deltoideus ^a)		Administrer derefter BYANNLI (i gluteus maximus)
	Dag 1	Dag 8	1 måned efter dag 8
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1 000 mg	100 mg	100 mg	1 000 mg

^a Se *Oplysninger til sundhedspersoner* for det anvendte produkt med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion om valg af kanyler til injektion i musculus deltoideus baseret på kropsvægt.

Særlige populationer

Ældre

Sikkerhed og virkning hos ældre > 65 år er ikke klarlagt.

Generelt er den anbefalede dosering af BYANNLI til ældre patienter med normal nyrefunktion den samme som til yngre voksne patienter med normal nyrefunktion. Da ældre patienter kan have nedsat nyrefunktion, henvises til afsnittet *Nedsat nyrefunktion* nedenfor for anbefalinger vedr. dosering til patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion

BYANNLI er ikke blevet undersøgt systematisk hos patienter med nedsat nyrefunktion, men plasmakoncentrationen af oralt administreret paliperidon er forhøjet hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance \geq 50 til \leq 80 ml/min), der er stabiliseret på enten 100 mg 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion eller 350 mg 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, må kun skifte til 700 mg-dosen af BYANNLI. Dosen på 1 000 mg BYANNLI frarådes til patienter med let nedsat nyrefunktion.

BYANNLI frarådes til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min).

Nedsat leverfunktion

BYANNLI er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. På baggrund af erfaring med oral paliperidon er dosisjustering ikke påkrævet til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

Da paliperidon ikke er blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, anbefales det at udvise forsigtighed hos sådanne patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

BYANNLI's sikkerhed og virkning hos børn og unge < 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

BYANNLI er udelukkende til intramuskulær anvendelse i glutealregionen. Det må ikke administreres på anden måde. Hver injektion må kun administreres af sundhedspersoner, og den fulde dosis skal administreres som én enkelt injektion. Injektionen skal gives langsomt, dybt ind i den øvre laterale kvadrant af musculus gluteus maximus. Et skift mellem de to gluteale muskler bør overvejes til fremtidige injektioner i tilfælde af ubehag på injektionsstedet (se pkt. 4.8).

Kanylen til administration af BYANNLI er en tyndvægget kanylen på 1½ tomme, 20 gauge (0,9 mm x 38 mm), uanset kropsvægt. BYANNLI må kun administreres ved hjælp af de tyndvæggede kanyler, der medfølger i BYANNLI-pakken. Kanyler fra pakken med 3-månedlig eller 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion eller andre kommercielt tilgængelige kanyler må ikke anvendes til administration af BYANNLI (Se *Oplysninger til sundhedspersoner*).

Indholdet af den fyldte injektionssprøjte skal inspiceres visuelt for fremmedlegemer og misfarvning forud for administration. Produktet er stærkt koncentreret og kræver specifikke trin for at sikre fuldstændig resuspension.

Det er vigtigt at **ryste sprøjten med sprøjtespidshætten pegende opad i mindst 15 sekunder** ved brug af en **meget hurtig** op- og nedadgående bevægelse med løst håndled. **Hold en kort pause, ryst derefter igen** på samme måde med en **meget hurtig** op- og nedadgående bevægelse med løst håndled i **yderligere 15 sekunder** for at resuspendere lægemidlet. **Fortsæt straks med injektionen af BYANNLI.** Hvis der går mere end fem minutter før injektion administreres, skal du igen ryste sprøjten som beskrevet ovenfor for at resuspendere lægemidlet (se *Oplysninger til sundhedspersoner*).

Ufuldstændig administration

BYANNLI er et stærkt koncentreret produkt, der kræver specifikke trin for at sikre fuldstændig resuspension og forhindre tilstopning af kanylen under injektionen. Korrekt omrystning kan reducere sandsynligheden for en ufuldstændig injektion. Forsendelse og opbevaring af æsken i vandret retning forbedrer resuspensionsevnen for dette stærkt koncentrerede produkt. Følg oplysningerne i *Oplysninger til sundhedspersoner* for at undgå en ufuldstændig injektion.

I tilfælde af en ufuldstændigt injiceret dosis må den tiloversblevne dosis ikke injiceres igen, og en ny dosis må heller ikke administreres, da det er vanskeligt at estimere den faktiske injicerede dosis. Patienten bør nøje overvåges og behandles på klinisk relevant måde inden den næste planlagte 6-måneders injektion af BYANNLI.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for risperidon eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Brug til patienter, som er i en akut agiteret eller svært psykotisk tilstand

BYANNLI bør ikke bruges til behandling af tilstande med akut agitation eller svær psykose, når der er behov for omgående symptomkontrol.

QT-interval

Der skal udvises forsigtighed ved ordination af paliperidon til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller en familieanamnese med QT-forlængelse, og ved samtidig brug af andre lægemidler, der menes at forlænge QT-intervallet.

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)

MNS, som er kendetegnet ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, ændret bevidsthedsniveau og forhøjede niveauer af kreatinkinase i serum, er rapporteret ved paliperidon. Andre kliniske tegn kan være myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient udvikler tegn eller symptomer på MNS, skal behandling med paliperidon seponeres. Der skal tages højde for BYANNLI's langtidsvirkende effekt.

Tardiv dyskinesi/ekstrapyramidale symptomer

Lægemidler med dopaminreceptorantagonistiske egenskaber er blevet sat i forbindelse med induktion af tardiv dyskinesi, som er kendetegnet ved rytmiske, ufrivillige bevægelser, hovedsagelig af tungen og/eller ansigtet. Hvis der fremkommer tegn og symptomer på tardiv dyskinesi, bør det overvejes at seponere al behandling med antipsykotika, herunder paliperidon. Der skal tages højde for BYANNLI's langtidsvirkende effekt.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der både får psykostimulanser (f.eks. methylphenidat) og paliperidon samtidigt, da der kan opstå ekstrapyramidale symptomer ved justering af det ene eller begge lægemidler. Gradvis seponering af behandling med stimulanser anbefales (se pkt. 4.5).

Leukopeni, neutropeni og agranulocytose

Der er rapporteret tilfælde af leukopeni, neutropeni og agranulocytose med paliperidon. Patienter, som tidligere har haft et klinisk relevant lavt leukocytaltal eller lægemiddelinduceret leukopeni/neutropeni, skal monitoreres i de første måneder af behandlingen, og ved første tegn på klinisk signifikant fald i leukocytter uden andre årsagsfaktorer skal det overvejes at seponere BYANNLI. Patienter med klinisk signifikant neutropeni skal monitoreres nøje for feber og andre symptomer eller tegn på infektion og behandles øjeblikkeligt ved opståen af sådanne symptomer. Hos patienter med svær neutropeni (absolut neutrofil $< 1 \times 10^9/l$) skal BYANNLI seponeres, og leukocytaltallet skal følges indtil restitution. Der skal tages højde for BYANNLI's langtidsvirkende effekt.

Overfølsomhedsreaktioner

Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner selv hos patienter, som tidligere har kunnet tåle oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.8).

Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Der er rapporteret om hyperglykæmi, diabetes mellitus og forværring af eksisterende diabetes, herunder diabetisk koma og ketoacidose, under behandling med paliperidon. Passende klinisk monitorering tilrådes i henhold til de anvendte retningslinjer for brug af antipsykotika. Patienter, som behandles med BYANNLI, skal monitoreres for symptomer på hyperglykæmi (f.eks. polydipsi, polyuri, polyfagi og svaghed), og patienter med diabetes mellitus skal monitoreres regelmæssigt for forværring af glucosekontrol.

Ændring af kropsvægt

Der er rapporteret om betydelig vægtændring ved brug af BYANNLI. Patienterne skal vejes regelmæssigt (se pkt. 4.8).

Brug hos patienter med prolaktin-afhængige tumorer

Studier i vævskulturer tyder på, at cellevækst i humane brysttumorer muligvis stimuleres af prolaktin. Selvom kliniske og epidemiologiske forsøg indtil videre ikke har vist nogen klar sammenhæng med administration af antipsykotika, anbefales det at udvise forsigtighed hos patienter med en relevant medicinsk anamnese. Paliperidon skal anvendes med forsigtighed til patienter med en eksisterende tumor, der kan være prolaktin-afhængig.

Ortostatisk hypotension

På grund af paliperidons alfa-adrenergblokerende aktivitet kan det hos nogle patienter inducere ortostatisk hypotension. BYANLI bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (f.eks. hjersteinsufficiens, myokardieinfarkt eller iskæmi eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom eller tilstande, som prædisponerer patienten for hypotension (f.eks. dehydrering og hypovolæmi).

Krampeanfald

BYANLI bør anvendes med forsigtighed til patienter, hvis anamnese omfatter krampeanfald eller andre tilstande, som kan sænke krampetærskelen.

Nedsat nyrefunktion

Koncentrationen af paliperidon i plasma er forhøjet hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 til ≤ 80 ml/min), der er stabiliseret på enten 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion eller 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion kan skiftes til BYANLI (se pkt. 4.2). Dosen på 1 000 mg BYANLI frarådes til patienter med let nedsat nyrefunktion. BYANLI frarådes til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Det anbefales at udvise forsigtighed, hvis paliperidon anvendes til sådanne patienter.

Ældre patienter med demens

BYANLI er ikke undersøgt hos ældre patienter med demens. BYANLI frarådes til behandling af ældre patienter med demens på grund af øget risiko for overordnet mortalitet og cerebrovaskulære bivirkninger.

De nedenfor anførte erfaringer med risperidon er også relevante for paliperidon.

Overordnet mortalitet

I en meta-analyse af 17 kontrollerede kliniske forsøg havde ældre patienter med demens, som blev behandlet med andre atypiske antipsykotika, bl.a. risperidon, aripiprazol, olanzapin og quetiapin, øget mortalitetsrisiko i forhold til placebo. Blandt dem, der blev behandlet med risperidon, var mortaliteten 4 % sammenlignet med 3,1 % for placebo.

Cerebrovaskulære bivirkninger

I randomiserede, placebokontrollerede kliniske forsøg med den demente population med visse atypiske antipsykotika, herunder risperidon, aripiprazol og olanzapin, sås en ca. 3 gange så høj risiko for cerebrovaskulære bivirkninger. Mekanismen bag denne øgede risiko er ukendt.

Parkinsons sygdom og Lewy body-demens (LBD)

Risici og fordele bør afvejes ved ordination af BYANLI til patienter med Parkinsons sygdom eller LBD, eftersom begge grupper kan have øget risiko for MNS samt øget følsomhed for antipsykotika. Denne øgede følsomhed kan manifestere sig ved konfusion, bevidsthedssvækkelse, postural ustabilitet med hyppige fald samt ekstrapyramidale symptomer.

Priapisme

Det er rapporteret, at antipsykotiske lægemidler (herunder paliperidon) med alfa-adrenergblokerende virkninger kan inducere priapisme. Patienterne bør informeres om øjeblikkeligt at søge læge, hvis priapismen ikke er forsvundet inden for 4 timer.

Regulering af legemstemperaturen

Antipsykotika er sat i forbindelse med forstyrrelser i kroppens evne til at sænke sin kernetemperatur. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af BYANLI til patienter, som forventes at opleve forhold, der kan bidrage til en forhøjelse af kroppens kernetemperatur, f.eks. anstrengende motion, eksponering for ekstrem varme, samtidig behandling med lægemidler med antikolinerg aktivitet eller udsættelse for dehydrering.

Venøs tromboemboli (VTE)

Der er rapporteret om tilfælde af VTE ved behandling med antipsykotiske lægemidler. Da patienter, der behandles med antipsykotika, ofte har erhvervede risikofaktorer for VTE, bør samtlige mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandlingen med BYANLI, og forebyggende foranstaltninger sættes i værk.

Antiemetisk virkning

I non-kliniske forsøg med paliperidon observeredes en antiemetisk virkning. Denne virkning kan, hvis den forekommer hos mennesker, skjule tegn og symptomer på overdosering med visse lægemidler eller på tilstande såsom intestinal obstruktion, Reyes syndrom og hjernetumor.

Administration

Der skal udvises forsigtighed for at undgå utilsigtet injektion af BYANLI i et blodkar.

Intraoperativt floppy iris-syndrom (IFIS)

IFIS er observeret under kataraktoperation hos patienter, der behandles med lægemidler med alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt, såsom BYANLI (se pkt. 4.8).

IFIS kan øge risikoen for øjenkomplikationer under og efter operationen. Øjenkirurgen bør informeres om aktuel eller tidligere brug af lægemidler med alfa-1a-adrenerg antagonisteffekt forud for operation. Den potentielle fordel ved at seponere alfa-1-blokerende behandling før en kataraktoperation er ikke blevet fastlagt og skal afvejes mod risikoen ved at seponere den antipsykotiske behandling.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af BYANLI sammen med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, f.eks. klasse IA-antiarytmika (f.eks. quinidin, disopyramid) og klasse III-antiarytmika

(f.eks. amiodaron, sotalol), visse antihistaminer, visse antibiotika (f.eks. fluorquinoloner), visse andre antipsykotika og visse midler mod malaria (f.eks. mefloquin). Denne liste er vejledende og ikke udtømmende.

BYANNLI's potentiale for påvirkning af andre lægemidler

Paliperidon forventes ikke at forårsage klinisk vigtige farmakokinetiske interaktioner med lægemidler, der metaboliseres af cytochrom P450-isozymer.

På grund af paliperidons virkninger på det primære centralnervesystem (CNS) (se pkt. 4.8) bør BYANNLI anvendes med forsigtighed i kombination med andre centralt virkende lægemidler, f.eks. anxiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater osv. eller alkohol.

Paliperidon kan modvirke virkningen af levodopa og andre dopaminagonister. Hvis en sådan kombination vurderes nødvendig, særligt ved Parkinsons sygdom i slutstadiet, bør der gives den laveste effektive dosis af hvert lægemiddel.

På grund af dets potentiale for induktion af ortostatisk hypotension (se pkt. 4.4) kan der muligvis observeres en additiv virkning ved administration af BYANNLI sammen med andre lægemidler, der har dette potentiale, f.eks. andre antipsykotika, tricykliske stoffer.

Der bør udvises forsigtighed, hvis paliperidon kombineres med andre lægemidler, der sænker krampetærsklen (dvs. phenothiaziner eller butyrophenoner, tricykliske stoffer eller SSRI'er, tramadol, mefloquin osv.).

Administration af orale paliperidon-depottabletter ved *steady-state* (12 mg én gang dagligt) sammen med divalproexnatrium-depottabletter (500 mg til 2 000 mg én gang dagligt) havde ingen indvirkning på *steady-state* farmakokinetikken for valproat.

Der er ikke udført interaktionsstudier mellem BYANNLI og lithium. Forekomsten af en farmakokinetisk interaktion er dog ikke sandsynlig.

Andre lægemidlers potentiale for påvirkning af BYANNLI

In vitro-forsøg indikerer, at CYP2D6 og CYP3A4 kan være minimalt inddraget i paliperidonmetabolismen, men det er ikke påvist *in vitro* eller *in vivo*, at disse isozymer spiller en signifikant rolle i metabolismen af paliperidon. Administration af oral paliperidon samtidig med paroxetin, en potent CYP2D6-inhibitor, viste ingen klinisk signifikant virkning på paliperidons farmakokinetik.

Administration af orale paliperidon-depottabletter én gang dagligt sammen med 200 mg carbamazepin to gange dagligt forårsagede et fald på ca. 37 % i de gennemsnitlige *steady state* C_{max} og AUC for paliperidon. Dette fald er i væsentlig grad forårsaget af en 35 % stigning i renal clearance af paliperidon, som sandsynligvis skyldes induktion af renalt P-gp ved hjælp af carbamazepin. Et mindre fald i mængden af aktivt stof, der udskilles uændret i urinen, tyder på, at samtidig administration af carbamazepin kun havde en begrænset virkning på CYP-metabolismen eller biotilgængeligheden af paliperidon. Det er muligt, at der kan forekomme større fald i plasmakoncentrationerne af paliperidon ved højere doser af carbamazepin. Ved start af behandling med carbamazepin skal doseringen af BYANNLI reevalueres og om nødvendigt øges. Omvendt skal doseringen af BYANNLI reevalueres og om nødvendigt reduceres ved seponering af carbamazepin. Der skal tages højde for BYANNLI's langtidsvirkende effekt.

Administration af en enkelt dosis af en oral 12 mg paliperidon-depottablet sammen med divalproexnatrium-depottabletter (to 500 mg tabletter én gang dagligt) resulterede i en stigning på ca. 50 % i C_{max} og AUC for paliperidon, hvilket sandsynligvis skyldes øget oral absorption. Da der ikke blev observeret nogen effekt på den systemiske clearance, er det ikke forventeligt, at der er

klinisk signifikant interaktion mellem divalproexnatrium-depottabletter og gluteal intramuskulær injektion af BYANLI. Denne interaktion er ikke undersøgt med BYANLI.

Samtidig brug af BYANLI og risperidon eller oral paliperidon

Da paliperidon er den vigtigste aktive metabolit af risperidon, skal der udvises forsigtighed, hvis BYANLI administreres sammen med risperidon eller med oral paliperidon i længere perioder. Der findes kun begrænsede sikkerhedsdata om samtidig brug af BYANLI og andre antipsykotika.

Samtidig brug af BYANLI og psykostimulanter

Kombineret brug af psykostimulanter (f.eks. methylphenidat) og paliperidon kan medføre ekstrapyramidale symptomer efter ændring af den ene eller begge behandlinger (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Plasmaeksponering for paliperidon efter en enkelt dosis BYANLI forventes at forblive i op til 4 år (se pkt. 5.2). Der skal tages højde for dette ved påbegyndelse af behandlingen hos kvinder i den fertile alder, som overvejer graviditet eller amning i fremtiden. BYANLI må kun bruges til kvinder, som planlægger at blive gravide, hvis det er absolut nødvendigt.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af paliperidon til gravide kvinder. Intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat og oralt administreret paliperidon var ikke teratogene i dyreforsøg, men der sås andre typer af reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Nyfødte, der har været udsat for paliperidon i graviditetens tredje trimester, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, døsighed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtag. Derfor bør nyfødte overvåges nøje.

Paliperidon er detekteret i plasma op til 18 måneder efter en enkelt dosis af 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion. Plasmaeksponering for paliperidon efter en enkelt dosis BYANLI forventes at forblive i op til 4 år (se pkt. 5.2). Maternel eksponering for BYANLI før og under graviditeten kan føre til bivirkninger hos det nyfødte barn. BYANLI bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er absolut nødvendigt.

Amning

Paliperidon udskilles i brystmælk i et sådant omfang, at terapeutiske doser administreret til en ammende kvinde sandsynligvis vil påvirke det ammede barn. Eftersom en enkelt dosis BYANLI forventes at forblive i plasma i op til 4 år (se pkt. 5.2), kan ammede spædbørn være i risiko, selvom administration af BYANLI har fundet sted længe før amningen. Patienter, som er eller inden for de sidste 4 år har været i behandling med BYANLI, bør ikke amme.

Fertilitet

I de non-kliniske forsøg blev der ikke set relevante virkninger.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Paliperidon påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det skyldes de potentielle bivirkninger på nervesystemet og synet, såsom sedation, døsighed, synkope og sløret syn (se pkt. 4.8). Patienterne bør derfor advares om, at de ikke må føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før deres individuelle følsomhed over for BYANLI kendes.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkninger, som blev rapporteret hos $\geq 5\%$ af patienterne i det randomiserede, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede kliniske forsøg med BYANLI, var infektion i de øvre luftveje, reaktion på injektionsstedet, vægtstigning, hovedpine og parkinsonisme.

Bivirkninger opstillet i tabelform

De følgende er alle bivirkninger, der er blevet rapporteret med paliperidon efter hyppighedskategori estimeret på baggrund af kliniske forsøg med paliperidonpalmitat. Følgende termer og hyppigheder anvendes: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse	Bivirkninger				
	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt ^a
Infektioner og parasitære sygdomme		infektion i de øvre luftveje, urinvejsinfektion, influenza	lungebetændelse, bronkitis, luftvejsinfektion, sinusitis, cystitis, øreinfektion, tonsillitis, onychomycosis, cellulitis, subkutan absces	øjeninfektion, acarodermatitis	
Blod og lymfesystem			fald i leukocytal, anæmi	neutropeni, trombocytopeni, forhøjet eosinofiltal	agranulocytose
Immunsystemet			overfølsomhed		anafylaktisk reaktion
Det endokrine system		hyperprolaktinæmi ^b		unormal sekretion af antidiuretisk hormon, glucose i urinen	
Metabolisme og ernæring		hyperglykæmi, vægtstigning, vægttab, nedsat appetit	diabetes mellitus ^d , hyperinsulinæmi, øget appetit, anoreksi, hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi	diabetisk ketoacidose, hypoglykæmi, polydipsi	hyperhydrering
Psyriske forstyrrelser	søvnløshed ^c	agitation, depression, angst	søvnforstyrrelse, mani, nedsat libido, nervøsitet, mareridt	katatoni, konfusion, somnambulisme, affektaffladning, anorgasme	søvnrelateret spiseforstyrrelse
Nervesystemet		parkinsonisme ^c , akatisi ^c , sedation/døsighed, dystoni ^c , svimmelhed, dyskinesi ^c , tremor, hovedpine	tardiv dyskinesi, synkope, psykomotorisk hyperaktivitet, postural svimmelhed, opmærksomhedsforstyrrelse, dysartri, dysgeusi, hypæstesi, paræstesi	malignt neuroleptikasyndrom, cerebral iskæmi, manglende respons på stimuli, bevidsthedstab, nedsat bevidsthedsniveau, krampe ^e , balanceforstyrrelse, unormal koordination, rytmiske rokkebevægelser af hovedet	diabetisk koma

Øjne			sløret syn, konjunktivitis, tørre øjne	glaukom, forstyrrelse i øjenbevægelser, øjenrullen, fotofobi, tåreflåd, okulær hyperæmi	floppy iris-syndrom (intraoperativt)
Øre og labyrint			vertigo, tinnitus, øresmerter		
Hjerte		takykardi	atrioventrikulært blok, ledningsforstyrrelse, QT-forlængelse på ekg, postural ortostatisk takykardisyndrom, bradykardi, unormalt ekg, palpitationer	atrieflimren, sinus-arytmi	
Vaskulære sygdomme		hypertension	hypotension, ortostatisk hypotension	lungeemboli, venetrombose, blussen	iskæmi
Luftveje, thorax og mediastinum		hoste, nasal tilstopning	dyspnø, faryngolaryngeale smerter, epistaxis	søvnapnøsyndrom, pulmonal kongestion, tilstopning af luftvejene, rallen, hvæsen	hyperventilation, aspirations-pneumoni, dysfoni
Mave-tarmkanalen		abdominal smerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, diarré, dyspepsi, tandpine	abdominalgener, gastroenteritis, dysfagi, mundtørhed, flatulens	pancreatitis, tarmobstruktion, opsvulmet tunge, fækalinkontinens, fækalom, cheilitis	ileus
Lever og galdeveje		forhøjede aminosferaser	forhøjet gamma-glutamyl-transferase, forhøjede leverenzymmer		gulsot
Hud og subkutane væv			urticaria, pruritus, udslæt, alopeci, eksem, tør hud, erytem, akne	lægemiddeludslæt, hyperkeratose, seborisk dermatitis, skæl	Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, misfarvning af huden
Knogler, led, muskler og bindevæv		muskuloskeletale smerter, rygsmerter, artralgi	forhøjet kreatinkinase i blodet, muskelspasmer, stivhed i leddene, muskelsvaghed	rabdomyolyse, hævelse af leddene	unormal kropsholdning
Nyrer og urinveje			urininkontinens, pollakisuri, dysuri	urinretention	
Graviditet, puerperium og den perinatale periode					abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Det reproduktive system og mammae		amenoré	erektile dysfunktion, ejakulationsforstyrrelse, menstruationsforstyrrelse, gynækomasti, galaktoré, seksuel dysfunktion, smerter i brysterne	priapisme, ubehag i brysterne, brystudfyldning, brystforstørrelse, vaginalt udflåd	

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		pyrexia, asteni, træthed, reaktion på injektionsstedet	ansigtsødem, ødem ^c , forhøjet kropstemperatur, unormal gang, brystmerter, ubehag i brystet, utilpashed, induration	hypotermi, kulderystelser, tørst, abstinenssyndrom, absces på injektionsstedet, cellulitis på injektionsstedet, cyste på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet	hypotermi, nekrose på injektionsstedet, sår på injektionsstedet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			fald		

- ^a Hyppigheden af bivirkninger er angivet som "ikke kendt", da de ikke blev observeret under kliniske forsøg med paliperidonpalmitat. De blev enten afledt fra spontane indberetninger efter markedsføring, hvor hyppigheden ikke kan fastlægges, eller også blev de afledt fra data fra kliniske forsøg og/eller indberetninger efter markedsføring for risperidon (alle formuleringer) eller oralt paliperidon.
- ^b Se "Hyperprolaktinæmi" nedenfor.
- ^c Se "Ekstrapyramidale bivirkninger" nedenfor.
- ^d I placebo-kontrollerede kliniske forsøg blev diabetes mellitus rapporteret hos 0,32 % af de forsøgspersoner, som blev behandlet med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, sammenlignet med 0,39 % i placebogruppen. Den samlede incidens fra alle kliniske forsøg var 0,65 % af alle forsøgspersoner, som blev behandlet med 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion.
- ^e **Søvnløshed omfatter:** problemer med at falde i søvn og søvnløshed midt i søvnperioden. **Krampeanfald omfatter:** grand mal kramper. **Ødem omfatter:** generaliseret ødem, perifert ødem, fingertryksødem. **Menstruationsforstyrrelse omfatter:** forsinket menstruation, uregelmæssig menstruation, oligomenoré.

Bivirkninger observeret med lægemidler indeholdende risperidon

Paliperidon er den aktive metabolit af risperidon. Derfor er bivirkningsprofilerne for disse stoffer (herunder både den orale og injicerbare formulering) relevante for hinanden.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Anafylaktisk reaktion

Der er i sjældne tilfælde efter markedsføring rapporteret om anafylaktisk reaktion efter injektion af 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion hos patienter, der tidligere har tålt oral risperidon eller oral paliperidon (se pkt. 4.4).

Reaktioner på injektionsstedet

I det kliniske forsøg med BYANLI rapporterede 10,7 % af forsøgspersonerne en bivirkning relateret til injektionsstedet (4,5 % hos forsøgspersoner behandlet med komparatoren 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion). Ingen af bivirkningerne var alvorlige eller førte til seponering. Induration, rødme og hævelse var fraværende eller let i ≥ 95 % af evalueringerne baseret på investigators kliniske bedømmelser. Raske frivilliges evalueringer af smerter fra injektionsstedet baseret på en visuel analog skala var lav og faldt i intensitet over tid.

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

I det kliniske forsøg med BYANLI blev akatysi, dyskinesi, dystoni, parkinsonisme og tremor rapporteret af henholdsvis 3,6 %, 1,5 %, 0,6 %, 5,0 % og 0,2 % af forsøgspersonerne.

EPS omfattede en puljet (pooled) analyse af følgende termer: parkinsonisme (inkluderer ekstrapyramidal forstyrrelse, ekstrapyramidale symptomer, "on" og "off"-fænomen, Parkinsons sygdom, krise som ved Parkinsons sygdom, øget spyttsekretion, stivhed i skeletmuskulatur, parkinsonisme, savlen, tandhjulsrigiditet, bradykinesi, hypokinesi, maskeansigt, stramme muskler, akinesi, nakkestivhed, muskelstivhed, gangforstyrrelser som ved Parkinsons sygdom, abnorm glabellarefleks og hviletremor som ved Parkinsons sygdom), akatysi (omfatter akatysi, rastløshed, hyperkinesi og restless legs-syndrom), dyskinesi (omfatter dyskinesi, chorea, forstyrrede bevægelser, muskeltræknings, choreoatetose, atetose og myoklonus), dystoni (omfatter dystoni, spasme i livmoderhals, emprostotonus, oculogyr krise, oromandibulær dystoni, risus sardonicus, tetani,

hypertoni, torticollis, ufrivillige muskelkontraktioner, muskelkontraktur, blefarospasme, okulogyration, tungeparese, ansigtsspasme, laryngospasme, myotoni, opistotonus, orofaryngeal spasme, pleurotonus, tungespasme og trismus) og tremor (omfatter tremor, aktionstremor).

Ændring i legemsvægt

Antallet af forsøgspersoner med unormal vægtprocentændring fra den dobbeltblindede *baseline* til det dobbeltblindede endepunkt i det kliniske forsøg med BYANLI over 12 måneder er vist i nedenstående tabel. Den samlede gennemsnitlige vægtændring fra den dobbeltblindede *baseline* til det dobbeltblindede endepunkt var +0,10 kg for BYANLI-gruppen og +0,96 kg for den gruppe, der fik 3-månedlig paliperidonpalmitat. Hos forsøgspersoner i alderen 18-25 år blev der observeret en gennemsnitlig (SD) vægtændring på -0,65 (4,955) kg for BYANLI-gruppen og +4,33 (7,112) kg i den gruppe, der fik 3-månedlig paliperidonpalmitat. For overvægtige forsøgspersoner (BMI 25 til < 30) blev der observeret en gennemsnitlig vægtændring på -0,53 kg i BYANLI-gruppen og +1,15 kg i den gruppe, der fik 3-månedlig paliperidonpalmitat.

Antallet af patienter med unormal vægtprocentændring fra (den dobbeltblindede) *baseline* til endepunkt

Vægtprocentændring	PP3M ¹ (N = 219)	BYANLI (N = 473)
Fald ≥ 7 %	15 (6,8 %)	43 (9,1 %)
Øgning ≥ 7 %	29 (13,2 %)	50 (10,6 %)

¹ PP3M – 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion

Hyperprolaktinæmi

I det kliniske forsøg med BYANLI, der varede 12 måneder, var den gennemsnitlige (SD) ændring i prolaktinniveauer fra den dobbeltblindede *baseline* -2,19 (13,61) mikrog/l for mænd og -4,83 (34,39) mikrog/l for kvinder i den gruppe, der fik 6-månedlig paliperidonpalmitat. I den gruppe, der fik 3-månedlig paliperidonpalmitat, var den 1,56 (19,08) mikrog/l for mænd og 9,03 (40,94) mikrog/l for kvinder. I den dobbeltblindede fase oplevede 3 kvinder (4,3 %) i den gruppe, der fik 3-månedlig paliperidonpalmitat, og 5 kvinder (3,3 %) i den gruppe, der fik 6-månedlig paliperidonpalmitat, amenoré.

Klasseeffekter

QT-forlængelse, ventrikulære arytmier (ventrikelflimmer, ventrikulær takykardi), pludselig uforklarlig død, hjertestop og Torsade de pointes kan forekomme med antipsykotika.

Tilfælde af VTE, herunder tilfælde af lungeemboli og tilfælde af dyb venetrombose, er rapporteret med antipsykotiske lægemidler (hyppigheden ikke kendt).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger **via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Symptomer

Generelt svarer de forventede tegn og symptomer til en forstærkning af de kendte farmakologiske virkninger af paliperidon, dvs. døsighed og sedation, takykardi og hypotension, QT-forlængelse og ekstrapyramidale symptomer. Torsade de pointes og ventrikelflimmer er rapporteret hos en patient på baggrund af overdosering med oral paliperidon. I tilfælde af akut overdosering skal muligheden for, at patienten har indtaget flere stoffer, tages i betragtning.

Håndtering

Der skal tages hensyn til lægemidlets langtidsvirkende effekt og den lange eliminationshalveringstid for paliperidon, når behandlingsbehov og restitution skal vurderes. Der findes ingen specifik modgift mod paliperidon. Generelle understøttende foranstaltninger bør iværksættes. Der skal etableres og opretholdes frie luftveje og sørges for tilstrækkelig iltning og ventilation.

Kardiovaskulær monitorering skal straks iværksættes og skal omfatte kontinuerlig elektrokardiografisk monitorering for mulige arytmier. Hypotension og kredsløbskollaps skal behandles med relevante midler såsom intravenøs væske og/eller sympatomimetika. I tilfælde af svære ekstrapyramidale symptomer skal der indgives antikolinergika. Tæt medicinsk observation og monitorering skal fortsætte, indtil patienten er kommet sig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX13

BYANNLI indeholder en racemisk blanding af (+)- og (-)-paliperidon.

Virkningsmekanisme

Paliperidon er et lægemiddel, der selektivt blokerer monoamineffekter, og hvis farmakologiske egenskaber er forskellige fra typiske antipsykotika. Paliperidon binder kraftigt til serotonerge 5-HT₂- og dopaminerge D₂-receptorer. Paliperidon blokerer også alfa-1-adrenerge receptorer og i lidt mindre grad H₁-histaminerge og alfa-2-adrenerge receptorer. Den farmakologiske aktivitet af (+)- og (-)-paliperidon-enantiomererne er kvalitativt og kvantitativt ens.

Paliperidon binder ikke til kolinerge receptorer. Selvom paliperidon er en kraftig D₂-antagonist, som menes at lindre symptomer på skizofreni, forårsager det mindre katalepsi og nedsætter de motoriske funktioner mindre end typiske antipsykotika. Dominerende central serotoninantagonisme kan reducere paliperidons tendens til at forårsage ekstrapyramidale bivirkninger.

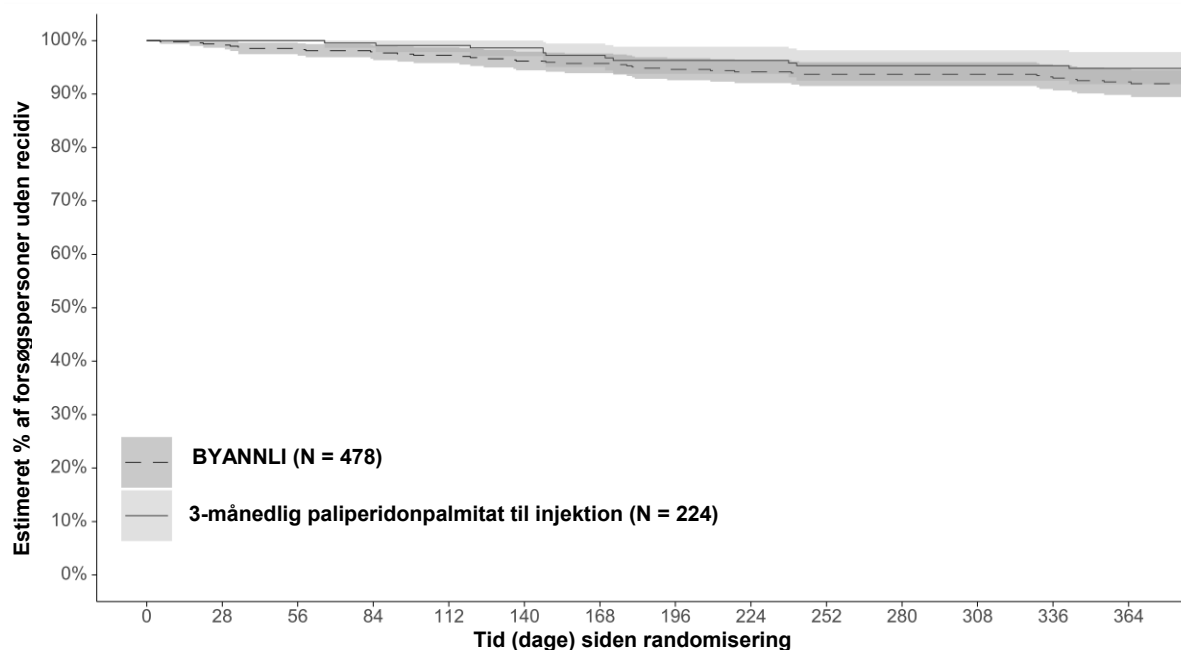
Klinisk virkning

BYANNLI's virkning til behandling af skizofreni hos patienter, der tidligere var blevet behandlet tilstrækkeligt med enten 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion i mindst 4 måneder eller 3 månedlig paliperidonpalmitat til injektion i mindst én 3-måneders injektionscyklus, blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret, interventionelt, parallel-gruppe, multicenter, fase 3-studie af non-inferioritet hos voksne patienter. Det primære resultat var tid til recidiv.

Studiet bestod af en åben fase, der omfattede screenings-, overgangs- og vedligeholdelsesfaser, efterfulgt af en 12-måneders dobbeltblindet fase, hvor patienterne blev randomiseret til at få enten BYANNLI eller 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion. 702 tilstrækkeligt behandlede patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få BYANNLI (478 patienter) eller 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion (224 patienter). Patienterne fik enten 2 injektionscykluser af BYANNLI (i alt 4 injektioner; skiftevis BYANNLI og placebo) eller 4 injektioner med 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion hver 3. måned med regelmæssige planlagte besøg mellem injektionerne i løbet af studiets varighed på 12 måneder. Dosisjustering var ikke tilladt i den dobbeltblindede fase. Patienter forblev i denne fase, indtil de oplevede en hændelse med recidiv, opfyldte seponerings-/udtrækningskriterier eller studiet blev afsluttet.

7,5 % af patienterne i BYANNLI-behandlingsgruppen og 4,9 % af patienterne i den gruppe, der fik 3 månedlig paliperidonpalmitat til injektion, oplevede en hændelse med recidiv i den dobbeltblindede fase på 12 måneder med en Kaplan-Meier-estimeret forskel (BYANNLI – 3-månedlig

paliperidonpalmitat til injektion) på 2,9 % (95 % CI: -1,1 % til 6,8 %). Kaplan-Meier-plottet (med 95 % punktvisse konfidensbånd) over tid fra randomisering til forestående recidiv i den dobbeltblindede, aktiv-kontrollerede fase på 12 måneder med BYANNLI 700 og 1 000 mg og 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion 350 mg og 525 mg er vist i figur 1.



Figur 1: Kaplan-Meier-plot (med 95 % punktvisse konfidensbånd) af procentdelen af forsøgspersoner uden recidiv

Virkningsresultaterne var ens på tværs af populationsundergrupper (køn, alder og race) i begge behandlingsarme.

Det blev bestemt, at virkningen af BYANNLI ikke var ringere end virkningen af 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion hos voksne med en DSM-5 diagnose af skizofreni. Den øvre grænse for 95 % CI (6,8 %) var mindre end 10 %, af den på forhånd specificerede non-inferioritetsmargen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med BYANNLI i alle undergrupper af den pædiatriske population ved skizofreni (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for BYANNLI præsenteres kun efter gluteal administration.

Absorption og fordeling

På grund af den ekstremt lave vandopløselighed opløses den 6-månedlige formulering af paliperidonpalmitat langsomt efter intramuskulær injektion, før det hydrolyseres til paliperidon og absorberes til det systemiske kredsløb. Frigivelsen af det aktive stof efter en enkelt dosis af 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion starter så tidligt som dag 1 og varer så længe som 18 måneder. Frigivelsen af BYANNLI forventes at være længere. Plasmakoncentrationer af paliperidon er kun blevet undersøgt i op til 6 måneder efter administration af BYANNLI. Baseret på populationsfarmakokinetiske simuleringer forventes paliperidonkoncentrationer at kunne forblive i plasma i op til ca. 4 år efter en enkelt dosis på 1 000 mg BYANNLI. Koncentrationen af paliperidon, der resterer i kredsløbet ca. 4 år efter en enkelt dosis på 1 000 mg BYANNLI, forventes at være lav (< 1 % af de gennemsnitlige *steady-state* niveauer).

Oplysningerne i dette afsnit er baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse. Efter en enkelt gluteal intramuskulær injektion af BYANNLI i doser på 700 og 1 000 mg stiger plasmakoncentrationerne af paliperidon gradvist, til de når de maksimale forventede plasmakoncentrationer på henholdsvis dag 33 og 35. Frigivelsesprofilen og dosisregimenet for BYANNLI resulterer i opretholdelse af terapeutiske koncentrationer over 6 måneder. C_{\max} og $AUC_{6\text{måneder}}$ for BYANNLI var tilnærmelsesvis dosisproportionale i intervallet 700-1 000 mg. Median *steady-state peak:trough-ratio* er ca. 3,0.

Plasmaproteinbindingen af racemisk paliperidon er 74 %.

Biotransformation og elimination

I et forsøg med oral ^{14}C -paliperidon med øjeblikkelig frigivelse udskiltes 59 % af dosen uændret i urinen én uge efter administration af en enkelt oral dosis af 1 mg ^{14}C -paliperidon med øjeblikkelig frigivelse, hvilket indikerer, at paliperidon ikke gennemgår omfattende metabolisering i leveren. Ca. 80 % af den administrerede radioaktivitet blev genfundet i urin og 11 % i fæces. Der er identificeret fire metaboliske processer *in vivo*, hvoraf ingen udgjorde mere end 10 % af dosis: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering og benzisoxazolspaltning. Selvom *in vitro*-forsøg tydede på, at CYP2D6 and CYP3A4 spiller en rolle i metabolismen af paliperidon, er det ikke dokumenteret *in vivo*, at disse isozymer spiller en signifikant rolle i metabolismen af paliperidon. Farmakokinetiske populationsanalyser viste ingen tydelig forskel i den tilsyneladende clearance af paliperidon efter administration af oral paliperidon hos personer med kraftig metabolisering og personer med dårlig metabolisering af CYP2D6-substrater. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer har vist, at paliperidon ikke væsentligt hæmmer metaboliseringen af lægemidler, som metaboliseres af cytokrom P450-isozymer, herunder CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 og CYP3A5.

In vitro-studier har vist, at paliperidon er substrat for P-gp og en svag P-gp-hæmmer ved høje koncentrationer. Der foreligger ingen *in vivo*-data, og den kliniske relevans kendes ikke.

Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse estimeres den mediane tilsyneladende halveringstid for paliperidon efter gluteal administration af BYANNLI ved doser på henholdsvis 700 og 1 000 mg til at være henholdsvis 148 og 159 dage.

Langtidsvirkende 6-månedlig paliperidonpalmitat til injektion versus andre formuleringer med paliperidon

BYANNLI er formuleret således, at det afgiver paliperidon over en periode på 6 måneder, mens produkter til 1-månedlig eller 3-månedlig injektion administreres henholdsvis hver måned og hver tredje måned. BYANNLI i doser på 700 mg og 1 000 mg, resulterer i en grad af paliperidon-eksponering, svarende til det, der opnås med tilsvarende doser af 1-månedlig eller 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, eller tilsvarende doser af paliperidon-depottabletter én gang dagligt (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Paliperidon gennemgår ikke en omfattende metabolisering i leveren. Selvom BYANNLI ikke er blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. I et forsøg med oral paliperidon til forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) svarede plasmakoncentrationerne af frit paliperidon til koncentrationerne hos raske frivillige. Paliperidon er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

BYANNLI er ikke blevet systematisk undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Udskillelsen af en enkelt oral dosis af en 3 mg paliperidon-depottablet blev undersøgt hos forsøgspersoner

med varierende grad af nyrefunktion. Elimination af paliperidon faldt med faldende estimeret kreatininclearance. Hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion var total clearance af paliperidon reduceret med 32 % i gennemsnit ved let ($\text{CrCl} = 50$ til < 80 ml/min), 64 % ved moderat ($\text{CrCl} = 30$ til 50 ml/min) og 71 % ved svært ($\text{CrCl} = 10$ til < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion svarende til en gennemsnitlig stigning i eksponering (AUC_{inf}) på henholdsvis 1,5, 2,6 og 4,8 gange sammenlignet med raske frivillige.

Ældre

Populationsfarmakokinetisk analyse viste ingen tegn på aldersrelaterede farmakokinetiske forskelle.

Body mass index (BMI)/kropsvægt

Der blev observeret en lavere C_{max} hos overvægtige og adipøse forsøgspersoner. Ved tilsyneladende *steady state* med BYANLI var *trough*-koncentrationerne ens blandt normalvægtige, overvægtige og adipøse forsøgspersoner.

Race

Farmakokinetisk analyse viste ingen tegn på klinisk relevant forskel i farmakokinetik mellem racer.

Køn

Populationsfarmakokinetisk analyse viste ingen tegn på kønsrelaterede farmakokinetiske forskelle.

Rygestatus

På baggrund af *in vitro*-forsøg med humane leverenzym er paliperidon ikke et substrat for CYP1A2. Rygning skulle derfor ikke påvirke paliperidons farmakokinetik. Påvirkningen af paliperidons farmakokinetik ved rygning blev ikke undersøgt med BYANLI. En farmakokinetisk populationsanalyse baseret på data med orale paliperidon-depottabletter viste en lidt lavere eksponering for paliperidon hos rygere sammenlignet med ikke-rygere. Det er ikke sandsynligt, at forskellen har klinisk relevans.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsforsøg med gentagne doser af intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat (formuleringen til 1-månedlig administration) og oralt administreret paliperidon til rotter og hunde viste overvejende farmakologiske virkninger såsom sedation og prolaktinmedierede virkninger på brystkirtler og genitalier. Hos dyr behandlet med paliperidonpalmitat observeredes en inflammatorisk reaktion på det intramuskulære injektionssted. Lejlighedsvist forekom abscesdannelse.

I reproduktionsforsøg med oral risperidon til rotter, som i kraftig grad omdannes til paliperidon i rotter og mennesker, observeredes bivirkninger på afkomets fødselsvægt og overlevelse. Der sås ingen embryotoksicitet eller misdannelser efter intramuskulær administration af paliperidonpalmitat til drægtige rotter i op til den højeste dosis (160 mg/kg/dag) svarende til 1,6 gange eksponeringsniveauet hos mennesker ved den maksimale anbefalede dosis på 1 000 mg. Andre dopamin-antagonister har ved administration til drægtige dyr medført bivirkninger på indlæring og motorisk udvikling hos afkommet.

Paliperidonpalmitat og paliperidon var ikke genotoksiske. I karcinogenicitetsforsøg med oral risperidon til rotter og mus blev der observeret stigninger i hypofyseadenomer (mus), endokrine pankreasadenomer (rotte) og brystkirteladenomer (begge arter). Det karcinogene potentiale ved intramuskulært injiceret paliperidonpalmitat blev vurderet hos rotter. Der sås en statistisk signifikant stigning i brystkirteladenokarcinomer i hunrotter ved 10, 30 og 60 mg/kg/måned. Hanrotter viste en statistisk signifikant stigning i brystkirteladenomer og karcinomer ved 30 og 60 mg/kg/måned, hvilket er henholdsvis 0,3 og 0,6 gange eksponeringsniveauet ved den maksimale anbefalede humane dosis

på 1 000 mg. Disse tumorer kan relateres til langvarig dopamin-D2-antagonisme og hyperprolaktinæmi. Relevansen af disse tumorfund hos gnavere i relation til human risiko er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Polysorbat 20
Polyethylenglycol 4 000
Citronsyremonohydrat
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
Send og opbevar i vandret position. Se pilene på produktemballagen for korrekt orientering.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

700 mg

3,5 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, stempelstang, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en tyndvægget 20 G 1½" (0,9 mm x 38 mm) sikkerhedskanyle.

1 000 mg

5 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (cyklisk-olefin-copolymer) med en stempelstopper, stempelstang, bagstopper og spidshætte (brombutylgummi) med en tyndvægget 20 G 1½" (0,9 mm x 38 mm) sikkerhedskanyle.

Pakningsstørrelser:

Pakningen indeholder 1 fyldt injektionssprøjte og 1 kanyle.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Send og opbevar dette produkt i vandret orientering for at forbedre evnen til at resuspendere dette stærkt koncentrerede produkt og forhindre tilstopning af kanylen.

Ryst sprøjten meget hurtigt i mindst 15 sekunder, hold en kort pause, og ryst derefter igen i 15 sekunder. Suspensionen skal inspiceres visuelt inden injektion. Når produktet er godt blandet, er det ensartet, tykt og mælkehvidt. En detaljeret vejledning i brug og håndtering af BYANLI findes i indlægssedlen (se *Oplysninger til sundhedspersoner*).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1453/007

EU/1/20/1453/008

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. juni 2020

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAPÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BYANNLI 700 mg depotinjektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
paliperidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 700 mg paliperidon (som paliperidonpalmitat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: polysorbat 20, polyethylenglycol 4 000, citronsyremonohydrat,
natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, suspension
1 fyldt injektionssprøjte med 3,5 ml
1 kanyle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse i glutealregionen.



Administreres hver 6. måned.



Ryst sprøjten MEGET HURTIGT i en op- og nedadgående bevægelse i
15 sekunder, og gentag derefter.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Administrer kun med den kanyle, der følger med i pakningen.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Send og opbevar med DENNE SIDE OPAD
LÆG FLADT
OPAD
Sæt opadpegende pile ind
NEDAD
Send og opbevar med DENNE SIDE NEDAD
LÆG FLADT

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1453/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

BYANNLI 700 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**MÆRKAT TIL BLISTERBAKKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

BYANNLI 700 mg injektionsvæske
paliperidon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO**4. BATCHNUMMER****5. ANDET**

Kræver specifik omrystning for at forhindre tilstopning.
Læs Oplysninger til sundhedspersoner.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

BYANNLI 700 mg injektionsvæske
paliperidon

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Gluteal i.m.



Omryst hurtigt

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

700 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAPÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BYANNLI 1 000 mg depotinjektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
paliperidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 1 000 mg paliperidon (som paliperidonpalmitat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: polysorbat 20, polyethylenglycol 4 000, citronsyremonohydrat,
natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, suspension
1 fyldt injektionssprøjte med 5 ml
1 kanyle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse i glutealregionen.



Administreres hver 6. måned.



Ryst sprøjten MEGET HURTIGT i en op- og nedadgående bevægelse i
15 sekunder, og gentag derefter.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Administrer kun med den kanyle, der følger med i pakningen.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Send og opbevar med DENNE SIDE OPAD
LÆG FLADT
OPAD
Sæt opadpegende pile ind
NEDAD
Send og opbevar med DENNE SIDE NEDAD
LÆG FLADT

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1453/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

BYANNLI 1 000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

MÆRKAT TIL BLISTERBAKKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BYANNLI 1 000 mg injektionsvæske
paliperidon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

4. BATCHNUMMER

5. ANDET

Kræver specifik omrystning for at forhindre tilstopning.
Læs Oplysninger til sundhedspersoner.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

BYANNLI 1 000 mg injektionsvæske
paliperidon

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Gluteal i.m.



Omryst hurtigt

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 000 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

BYANNLI 700 mg depotinjektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte BYANNLI 1 000 mg depotinjektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte paliperidon

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få BYANNLI
3. Sådan får du BYANNLI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

BYANNLI indeholder det aktive stof paliperidon, som tilhører klassen af antipsykotiske lægemidler.

BYANNLI anvendes til vedligeholdelsesbehandling af symptomerne på skizofreni hos voksne patienter.

Hvis du har reageret positivt på behandling med paliperidonpalmitat til injektion givet én gang om måneden eller en gang hver tredje måned, kan din læge indlede behandlingen med BYANNLI.

Skizofreni er en sygdom med "positive" og "negative" symptomer. Positive symptomer henviser til en række symptomer, som normalt ikke er til stede. For eksempel kan en person med skizofreni høre stemmer eller se ting, som ikke er der (hvilket kaldes hallucinationer), tro ting, som ikke er rigtige (hvilket kaldes vrangforestillinger), eller føle sig usædvanligt mistænksom over for andre. Negative symptomer henviser til manglende adfærd eller følelser, som normalt er til stede. For eksempel kan en person med skizofreni virke tilbageholdende og reagerer måske slet ikke følelsesmæssigt eller kan have svært ved at tale på en klar og logisk måde. Personer med denne sygdom kan også føle sig deprimerede, angste, have skyldfølelse eller være anspændte.

BYANNLI kan hjælpe med at lindre symptomerne på din sygdom og nedsætte risikoen for, at dine symptomer vender tilbage.

2. Det skal du vide, før du begynder at få BYANNLI

Få ikke BYANNLI

- hvis du er allergisk over for paliperidon eller et af de øvrige indholdsstoffer i BYANNLI (angivet i afsnit 6).
- hvis du er allergisk over for risperidon.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får BYANNLI.

Dette lægemiddel er ikke undersøgt hos ældre patienter med demens. Ældre patienter med demens, som behandles med andre lignende typer medicin, kan dog have en øget risiko for at få et slagtilfælde eller dø (se afsnit 4).

Alle lægemidler har bivirkninger, og nogle af bivirkningerne ved dette lægemiddel kan forværre symptomerne ved andre medicinske tilstande. Det er derfor vigtigt, at du taler med lægen om følgende tilstande, som kan forværres under behandling med dette lægemiddel:

- hvis du har Parkinsons sygdom.
- hvis du har en type demens kaldet "Lewy body-demens".
- hvis du nogensinde har fået stillet en diagnose på en tilstand, hvis symptomer omfatter høj temperatur og muskelstivhed (også kendt som malignt neuroleptikasyndrom).
- hvis du nogensinde har oplevet ukontrollerede, rykvisse bevægelser, som du ikke kan kontrollere, i ansigtet, tungen eller andre dele af kroppen (tardiv dyskinesi).
- hvis du ved, at du tidligere har haft et lavt niveau af hvide blodlegemer (som måske eller måske ikke var forårsaget af andre lægemidler).
- hvis du har diabetes eller er disponeret for at få diabetes.
- hvis du har haft brystkræft eller en tumor i hypofysen i hjernen.
- hvis du har en hjertesygdom eller får en behandling mod en hjertesygdom, der gør, at du har tendens til lavt blodtryk.
- hvis dit blodtryk falder, når du rejser dig eller sætter dig op pludseligt.
- hvis du tidligere har haft krampeanfald.
- hvis du har nyreproblemer.
- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har langvarig og/eller smertefuld rejsning.
- hvis du har problemer med at kontrollere din krops kernetemperatur eller med overophedning.
- hvis du har et unormalt højt niveau af hormonet prolaktin i blodet, eller hvis du muligvis har en prolaktinafhængig svulst.
- hvis du eller en anden i din familie har haft en eller flere blodpropper, da antipsykotika er sat i forbindelse med dannelse af blodpropper.

Tal med din læge, hvis du har eller har haft en eller flere af disse tilstande, da lægen kan ønske at ændre din dosis eller overvåge dig i en periode.

Da et faretruende lavt antal af en bestemt type hvide blodlegemer, som er nødvendige for at bekæmpe infektioner i blodet, er observeret i meget sjældne tilfælde hos patienter, som fik dette lægemiddel, vil din læge muligvis kontrollere antallet af hvide blodlegemer i dit blod.

Selv om du tidligere har kunnet tåle oral (gennem munden) paliperidon eller risperidon, kan der i sjældne tilfælde opstå allergiske reaktioner efter injektion af BYANLI. Du skal straks søge læge, hvis du får udslæt, hævelse i svælg eller hals, kløe eller vejrtrækningsproblemer, da dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion.

Dette lægemiddel kan medføre vægtstigning eller vægttab. Betydelige ændringer i vægten kan påvirke dit helbred negativt. Din læge bør veje dig regelmæssigt.

Da der er observeret sukkersyge (diabetes mellitus) eller forværring af allerede eksisterende diabetes mellitus hos patienter, som tager dette lægemiddel, skal din læge tjekke, om der er tegn på højt blodsukker. Hos patienter med allerede eksisterende diabetes mellitus skal blodsukkeret måles regelmæssigt.

Da dette lægemiddel kan mindske din trang til at kaste op, er der en risiko for, at dette kan skjule kroppens normale reaktion på indtagelse af giftige stoffer eller andre medicinske tilstande.

Operation for grå stær

Hvis du planlægger at blive opereret i øjet, skal du sørge for at informere øjenlægen om, at du bruger dette lægemiddel. Dette skyldes, at det under en operation i øjet for uklarhed af linsen (grå stær) kan forekomme, at:

- pupillen (den sorte prik i midten af øjet) ikke forstørres som nødvendigt
- muskelspændingen i iris (den farvede del af øjet) bliver "slap" under operation, og dette kan føre til øjenskade.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke til personer under 18 år. Det vides ikke, om det er sikkert og effektivt hos disse patienter.

Brug af andre lægemidler sammen med BYANLI

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Det kan være nødvendigt at ændre dosis af dette lægemiddel, hvis du tager det sammen med carbamazepin (et middel til behandling af epilepsi og humørsvingninger).

Da dette lægemiddel primært virker i hjernen, kan brug af andre lægemidler, der ligeledes virker i hjernen, medføre en forstærkning af bivirkninger, som f.eks. søvnighed eller andre virkninger på hjernen som f.eks. andre antipsykotika, opioider, antihistaminer og sovemidler.

Fortæl det til din læge, hvis du tager dette lægemiddel, mens du også tager oral risperidon eller paliperidon i længere tid. Du kan få brug for en ændring af din dosis af BYANLI.

Da dette lægemiddel kan sænke blodtrykket, skal du være forsigtig, når du bruger dette lægemiddel sammen med andre lægemidler, der også sænker blodtrykket.

Dette lægemiddel kan mindske effekten af lægemidler mod Parkinsons sygdom og uro i benene (Restless Legs Syndrome, RLS) (f.eks. levodopa).

Dette lægemiddel kan medføre et unormalt elektrokardiogram (EKG), der viser, at en elektrisk impuls er lang tid om at vandre gennem en bestemt del af hjertet (hvilket er kendt som "QT-forlængelse"). Andre lægemidler, der har denne virkning, omfatter visse lægemidler, der anvendes til behandling af hjerterytmen eller til behandling af infektion, og andre antipsykotika.

Hvis du har tendens til at få krampeanfald, kan dette lægemiddel forøge risikoen for, at dette forekommer. Andre lægemidler, der har denne virkning, omfatter visse lægemidler, der anvendes til behandling af depression eller til behandling af infektion, og andre antipsykotika.

BYANLI bør anvendes med forsigtighed sammen med lægemidler, der øger aktiviteten i centralnervesystemet (psykostimulanter som f.eks. methylphenidat).

Brug af BYANLI sammen med alkohol

Alkohol skal undgås.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Kvinder, der kan blive gravide

En enkelt dosis af dette lægemiddel forventes at blive i kroppen i op til 4 år, hvilket kan udgøre en risiko for barnet. BYANLI må derfor kun bruges hos kvinder, der planlægger at få børn, hvis det er strengt nødvendigt.

Graviditet

Du må ikke bruge dette lægemiddel under graviditet, medmindre du har talt med lægen om det. Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte af mødre, som har taget paliperidon i sidste trimester (de sidste tre måneder af graviditeten): rystelser, muskelstivhed og/eller -svaghed, søvnighed, ophidselse, vejrtrækningsbesvær og besvær med at indtage føde. Nyfødte skal overvåges nøje, og hvis dit barn udvikler nogen af disse symptomer, skal du søge lægehjælp til dit barn.

Amning

Dette lægemiddel kan videregives fra mor til barn gennem brystmælken og kan skade barnet, selv længe efter den sidste dosis. Du må derfor ikke amme, hvis du bruger dette lægemiddel, eller hvis du har brugt det inden for de sidste 4 år.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der kan forekomme svimmelhed, ekstrem træthed og synsproblemer under behandling med dette lægemiddel (se afsnit 4). Dette skal du være opmærksom på i situationer, hvor fuld opmærksomhed er påkrævet, f.eks. ved bilkørsel og betjening af maskiner.

BYANCLI indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du BYANCLI

Dette lægemiddel gives af din læge eller en anden sundhedsperson. Lægen fortæller dig, hvornår du behøver din næste indsprøjtning. Det er vigtigt, at du ikke går glip af den planlagte dosis. Hvis du ikke kan overholde aftalen, skal du sørge for straks at ringe til lægen, så du kan lave en ny aftale så hurtigt som muligt.

Du får en indsprøjtning af BYANCLI i ballen én gang hver 6. måned.

Afhængigt af dine symptomer kan lægen øge eller reducere den mængde af medicin, du får på tidspunktet for din planlagte indsprøjtning.

Patienter med nyreproblemer

Hvis du har lette nyreproblemer, vil din læge bestemme om BYANCLI er hensigtsmæssig baseret på den dosis af 1-månedlig eller 3-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, som du har fået. 1 000 mg dosen af BYANCLI frarådes.

Hvis du har moderate eller alvorlige nyreproblemer, må du ikke bruge dette lægemiddel.

Ældre

Din læge kan justere din dosis af dette lægemiddel, hvis din nyrefunktion er nedsat.

Hvis du har fået for meget BYANCLI

Denne medicin vil blive givet til dig under lægelig overvågning. Det er derfor usandsynligt, at du vil få for meget.

Patienter, der har fået for meget paliperidon, kan muligvis opleve følgende symptomer: Døsighed eller sløvhed, hurtige hjerteslag, lavt blodtryk, et unormalt elektrokardiogram (måling af hjertets elektriske aktivitet) eller langsomme eller unormale bevægelser af ansigtet, kroppen, armene eller benene.

Hvis du holder op med at få BYANCLI

Hvis du ophører med at få indsprøjtningerne, kan dine symptomer på skizofreni blive værre. Du bør ikke holde op med at bruge denne medicin, medmindre du får besked på det af lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger, kan du have behov for øjeblikkelig medicinsk behandling:

- Blodpropper i venerne, især i benene. Dette er sjældent (kan ramme op til 1 ud af 1 000 personer). Symptomerne omfatter:
 - hævelse, smerte og rødmen i benet (dyb venetrombose)
 - brystsmerte og åndedrætsbesvær forårsaget af blodpropper, der bevæger sig gennem blodkarrene til lungerne (lungeemboli).
- Tegn på et slagtilfælde, hyppigheden er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Symptomerne omfatter:
 - pludselig forandring i din sindstilstand
 - pludselig svækkelse eller følelsesløshed i ansigtet, arme eller ben – især i den ene side – eller taleforstyrrelser, også selv om det er kortvarigt.
- Malignt neuroleptikasyndrom. Dette er sjældent (kan ramme op til 1 ud af 1 000 personer). Symptomerne omfatter:
 - feber, muskelstivhed, svedudbrud eller svækket bevidsthed.
- Langvarig rejsning, som kan være smertefuld (priapisme). Dette er sjældent (kan ramme op til 1 ud af 1 000 personer).
- Ryk eller rykkende rytmiske bevægelser, som du ikke kan kontrollere, i tungen, munden og ansigtet eller andre dele af kroppen (tardiv dyskinesi). Dette er ikke almindeligt (kan ramme op til 1 ud af 100 personer).
- Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion). Hyppigheden er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Symptomerne omfatter:
 - feber
 - hævet mund, ansigt, læbe eller tunge
 - stakåndethed
 - kløe, hududslæt og undertiden fald i blodtrykket.

Selv om du tidligere har kunnet tåle oral risperidon eller oral paliperidon, er der i sjældne tilfælde forekommet allergiske reaktioner efter injektion af paliperidon.

- Floppy iris syndrom, hvor muskelspændingen i iris (den farvede del af øjet) bliver nedsat under en operation for grå stær. Dette kan føre til øjenskade (se også "*Operation for grå stær*" i afsnit 2). Hyppigheden er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).
- Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse. Alvorligt eller livstruende udslæt med blærer og afskalning af huden, som kan starte i og omkring munden, næsen, øjnene og kønsdelene og sprede sig til andre områder af kroppen. Hyppigheden er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Fortæl det straks til lægen eller tag øjeblikkeligt til det nærmeste hospital, hvis du bemærker nogen af de ovennævnte alvorlige bivirkninger.

- Agranulocytose, et farligt lavt antal af visse typer af hvide blodlegemer, der er nødvendige for at bekæmpe infektioner i blodet. Hyppigheden af dette er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- problemer med at falde i søvn eller sove igennem.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- forkølelssymptomer, urinvejsinfektion, influenza-lignende symptomer

- BYANLI kan medføre en stigning i niveauet af et hormon, som kaldes "prolaktin", som påvises ved en blodprøve (medfører ikke altid symptomer). Symptomer på forhøjet prolaktin kan omfatte: Hos mænd: brystforstørrelse, problemer med at få eller opretholde erektion eller anden seksuel dysfunktion. Hos kvinder: ubehag i brysterne, udebleven menstruation eller andre forstyrrelser af menstruationscyklus
- højt blodsukker, vægtstigning, vægttab, nedsat appetit
- irritabilitet, depression, angst
- parkinsonisme: Denne tilstand kan omfatte langsomme eller besværede bevægelser, følelse af at have stive eller stramme muskler (og dermed rykvisse bevægelser) og undertiden også en følelse af, at bevægelsen "fryser" og derefter genoptages. Andre tegn på parkinsonisme omfatter en langsom slæbende gang, rystelser i hvile, øget spytkproduktion og/eller savlen samt tab af ansigtsmimik
- følelse af rastløshed, søvnighed eller af at være mindre kvik
- dystoni: Dette er en tilstand, som medfører langsomme eller vedvarende ufrivillige muskelsammentrækninger. Dystoni kan omfatte alle dele af kroppen (og kan medføre en unormal kropsholdning), men involverer dog ofte ansigtsmusklerne, herunder unormale øjen-, mund-, tunge- eller kæbebevægelser (grimasser)
- svimmelhed
- dyskinesi: Dette er en tilstand, som omfatter ufrivillige muskelbevægelser, og som kan omfatte gentagne, spastiske eller vridende bevægelser eller muskeltrækninger
- tremor (rysten)
- hovedpine
- hurtig hjerterytme
- højt blodtryk
- hoste, stoppet næse
- mavesmerter, opkastning, kvalme, forstoppelse, diarré, fordøjelsesbesvær, tandpine
- forhøjede leveraminotransferaser i blodet
- knogle- eller muskelsmerter, rygsmerter, ledsmerter
- udebleven menstruation
- feber, svaghed, træthed
- reaktioner på injektionsstedet, herunder kløe, smerter eller hævelse.

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- lungebetændelse, infektion i brystet (bronkitis), luftvejsinfektion, bihulebetændelse, blærebetændelse, infektion i øret, halsbetændelse, svampeinfektion i neglene, infektion i huden
- nedsat antal hvide blodlegemer
- blodmangel (anæmi)
- allergisk reaktion
- diabetes eller forværring af diabetes, forhøjet insulin (et hormon, som styrer blodsukkerniveauet) i blodet
- øget appetit
- appetitløshed og deraf følgende underernæring og lav kropsvægt
- højt indhold i blodet af triglycerider (et fedtstof), forhøjet kolesterol i blodet
- søvnforstyrrelse, opstemthed (mani), nedsat seksualdrift, nervøsitet, mareridt
- besvimelse, rastløs trang til at bevæge kroppen, svimmelhed efter at have rejst sig op, opmærksomhedsforstyrrelse, talebesvær, tab af eller unormal smagssans, nedsat følelse i huden over for smerte og berøring, prikkende eller stikkende fornemmelse i huden eller følelsesløshed
- sløret syn, øjeninfektion eller røde øjne, tørre øjne
- en følelse af at det hele drejer rundt (vertigo), ringen for ørerne, smerter i ørerne
- forstyrrelse i den elektriske overledning mellem den øvre og nedre del af hjertet, unormal elektrisk ledning i hjertet, forlænget QT-interval, hurtig hjerterytme efter at have rejst sig op, langsom hjerterytme, unormalt ekg (elektrokardiogram), en flagrende eller hamrende fornemmelse i brystet (hjerteranken)

- lavt blodtryk, blodtryksfald efter at have rejst sig op (derfor kan nogle personer, som tager dette lægemiddel, føle, at de skal besvime, være svimle eller besvime, hvis de rejser sig eller sætter sig op pludseligt)
- kortåndethed, ondt i halsen, næseblod
- ubehag i maven, mave- eller tarminfektion, problemer med at synke, mundtørhed, voldsom luftafgang fra tarmen
- forhøjet GGT (et leverenzym kaldet gammaglutamyltransferase) i blodet, forhøjede leverenzymmer i blodet
- nældefeber, kløe, udslæt, hårtab, eksem, tør hud, hudrødme, akne, byld under huden, skællende, kløende hovedbund eller hud
- stigning af kreatinkinase, et enzym i blodet
- muskelkramper, stive led, muskelsvaghed
- urininkontinens (ufrivillig vandladning), hyppig vandladning, smerter ved vandladning
- erektil dysfunktion, ejakulationsforstyrrelse, udebleven menstruation eller andre problemer med menstruationscyklus (kvinder), brystudvikling hos mænd, seksuel dysfunktion, smerter i brysterne, lækage af mælk fra brysterne
- hævelse i ansigtet, munden, øjnene eller læberne, hævelse i kroppen, arme eller ben
- forhøjet kropstemperatur
- ændret gang
- brystsmerter, ubehag i brystet, utilpashed
- fortykket hud
- fald.

Sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- øjeninfektion
- betændelse i huden som skyldes mider
- stigning i antallet af eosinofile granulocytter (en type hvide blodlegemer) i blodet
- nedsat antal blodplader (blodlegemer, der medvirker til at stoppe blødning)
- unormal udskillelse af et hormon, som styrer urinmængden
- sukker i urinen
- livstruende komplikationer ved ukontrolleret diabetes
- lavt blodsukker
- uforholdsmæssig stor indtagelse af vand
- forvirring
- ikke at bevæge sig eller reagere i vågen tilstand (katatoni)
- søvngænger
- manglende evne til at vise følelser
- manglende evne til at opnå orgasme
- manglende respons på stimuli, bevidsthedstab, lavt bevidsthedsniveau, krampeanfald, balanceforstyrrelser
- unormal koordination
- glaukom (øget tryk i øjet)
- problemer med øjenbevægelse, rullende øjne, øget følsomhed i øjnene overfor lys, øget tåreproduktion, røde øjne
- hovedrysten, som du ikke kan kontrollere
- atrieflimren (en unormal hjerterytme), uregelmæssig hjerterytme
- blussen
- vejrtrækningsbesvær under søvn (søvnapnø)
- ophobning af væske i lungerne, tilstopning af luftvejene
- knitrende lungelyde
- hvæsende vejrtrækning
- betændelse i bugspytkirtlen
- opsvulmet tunge
- ufrivillig afføring, meget hård afføring, blokering af tarmen

- sprukne læber
- udslæt relateret til medicin, fortykkelse af huden, skæl
- hævede led
- nedbrydning af muskelvæv ("rbdomyolyse")
- manglende evne til at lade vandet
- ubehag i brysterne, forstørrelse af kirtlerne i brysterne, brystforstørrelse
- udflåd
- meget lav kropstemperatur, kulderystelser, tørst
- symptomer i forbindelse med ophør med medicin
- ophobning af pus på grund af infektion på injektionsstedet, dyb hudinfektion, cyste på injektionsstedet, blodudtrædning på injektionsstedet.

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- faretruende stor indtagelse af vand
- søvnrelateret spiseforstyrrelse
- koma på grund af dårligt kontrolleret diabetes mellitus
- hurtig, overfladisk vejrtrækning, lungebetændelse, der skyldes mad "i den gale hals", ændret stemme
- nedsat iltforsyning til dele af kroppen (på grund af nedsat blodgennemstrømning)
- manglende tarmbevægelser, som forårsager forstoppelse
- gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- misfarvning af huden
- unormal kropsholdning
- spædbørn født af mødre, der har taget BYANNLI under graviditeten, kan få bivirkninger af medicinen og/eller abstinenssymptomer, såsom irritabilitet, langsomme eller vedvarende muskelsammentrækninger, rysten, søvnighed, problemer med vejrtrækning eller fødeindtagelse
- et fald i kropstemperatur
- døde hudceller på injektionsstedet, et sår på injektionsstedet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Få ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Send og opbevar i vandret position. Se pilene på produktemballagen for korrekt orientering.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

BYANNLI indeholder:

Aktivt stof: paliperidon.

Hver BYANNLI 700 mg fyldt injektionssprøjte indeholder 1 092 mg paliperidonpalmitat svarende til 700 mg paliperidon i 3,5 ml.

Hver BYANNLI 1 000 mg fyldt injektionssprøjte indeholder 1 560 mg paliperidonpalmitat svarende til 1 000 mg paliperidon i 5 ml.

Øvrige indholdsstoffer:

Polysorbat 20

Polyethylenglycol 4 000

Citronsyremonohydrat

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

BYANNLI er en hvid til offwhite depotinjektionsvæske, suspension i en fyldt injektionssprøjte. pH er ca. 7,0. Lægen eller sygeplejersken vil ryste sprøjten meget hurtigt for at resuspendere suspensionen, før den gives som en indsprøjtning.

Hver pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte og 1 kanyle.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

Fremstiller

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf.: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

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

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 Latvija
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

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

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



Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

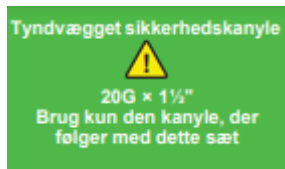
Oplysninger til sundhedspersoner

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner og skal læses af lægen og sundhedspersoner sammen med alle oplysningerne i produktresuméet.

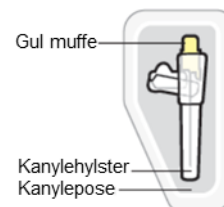
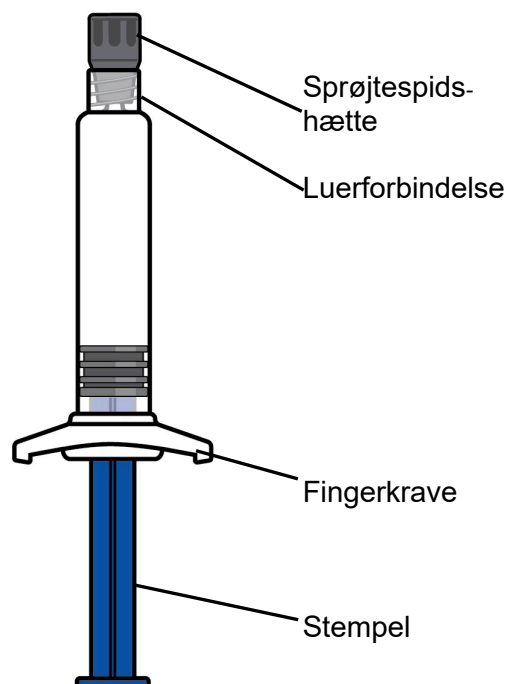
Vigtig sikkerhedsoversigt

	<p>Ryst sprøjten MEGET HURTIGT med sprøjtespidshætten pegende op i mindst 15 sekunder, hold en kort pause, og ryst derefter igen i 15 sekunder.</p>
<p style="text-align: center;">Forsendelse og opbevaring</p> 	<p>Forsendelse og opbevaring af æsken i vandret retning forbedrer evnen til at resuspendere dette stærkt koncentrerede produkt.</p>
<p style="text-align: center;">Klargøring</p>	<p>BYANNLI (6-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, depotinjektionsvæske, suspension) kræver længere og hurtigere omrystning end 1-månedlig paliperidonpalmitat til injektion, depotinjektionsvæske, suspension.</p> <p>BYANNLI skal administreres af sundhedspersoner som en enkelt injektion.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis må ikke opdeles i flere injektioner. BYANNLI er udelukkende til intramuskulær anvendelse i glutealregionen. - Injicer langsomt og dybt i musklen, og sørg for at undgå injektion i en blodåre.
<p style="text-align: center;">Dosering</p>	<p>Administrer BYANNLI én gang hver 6. måned.</p>
<p style="text-align: center;">Tyndvægget sikkerhedskanyle</p>	<p>Det er vigtigt kun at bruge den tynde sikkerhedskanyle (1½ tomme, 20 gauge, 0,9 mm x 38 mm), der følger med sættet. Det er designet til kun at blive brugt med BYANNLI.</p>

**Indhold af
dosispakningen**



Fylدت injektionssprøjte

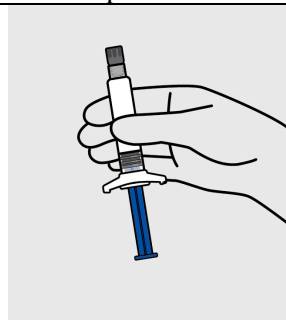


Tyndvægget sikkerhedskanyle

1. Klargør til injektionen

Dette stærkt koncentrerede produkt kræver specifikke trin for resuspension.

Hold altid sprøjten med spidshætten pegende opad.

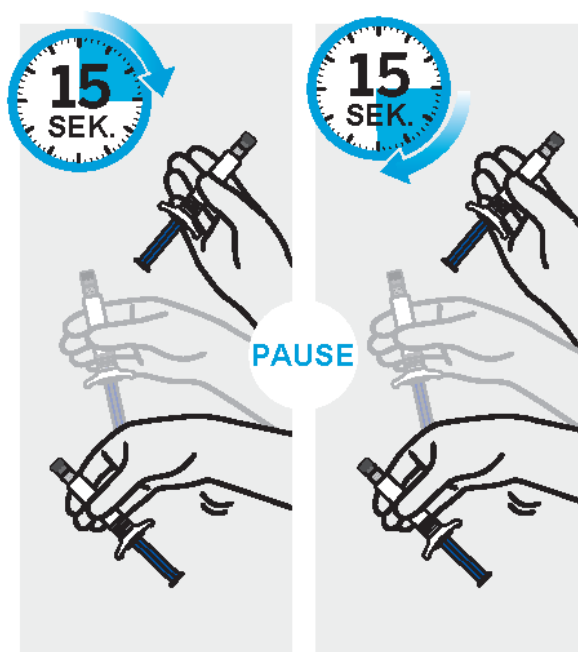


For at sikre fuldstændig resuspension rystes sprøjten med:

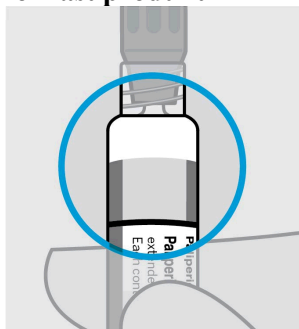
- Korte MEGET HURTIGE bevægelser op og ned
- Løst håndled

Ryst sprøjten MEGET HURTIGT i mindst 15 sekunder, hold en kort pause, og ryst derefter igen i 15 sekunder.

Hvis der går mere end 5 minutter inden injektion, skal sprøjten igen omrystes MEGET HURTIGT, med spidshætten opad, i mindst 30 sekunder for at resuspendere lægemidlet.



Kontroller suspensionen for fast produkt



Blandet godt



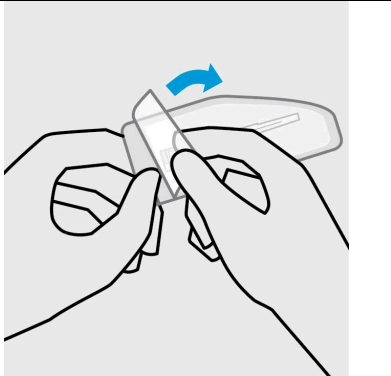
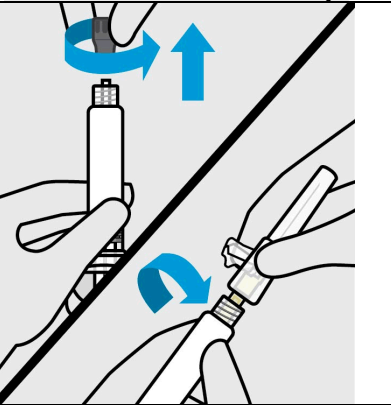
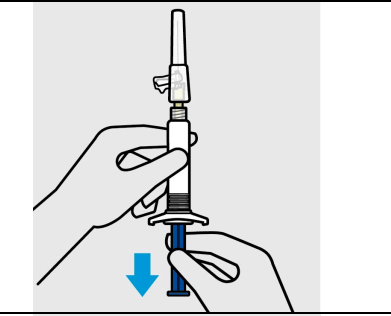
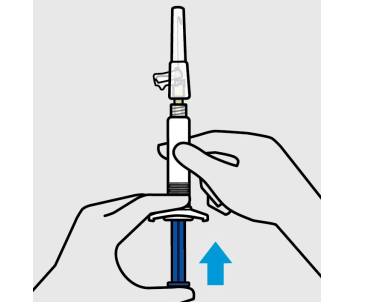
- Ensartet, tyk og mælkehvid
- Det er normalt at se luftbobler

Ikke blandet godt



- Fast produkt på siderne og toppen af sprøjten
- Ujævn blanding
- Tynd væske

Produktet kan tilstoppe. Hvis dette sker, skal du ryste med sprøjten spidshætte pegende op MEGET HURTIGT i mindst 15 sekunder, holde pause, og ryst derefter igen i 15 sekunder.

<p style="text-align: center;">Åbn kanyleposen</p> <p>Træk poseovertrækket af. Anbring posen med kanylen indeni på en ren overflade.</p>	
<p>Fjern sprøjtespidshætten, og fastgør kanylen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hold sprøjten med spidshætten pegende opad. 2. Drej og træk hætten af. 3. Sæt sikkerhedskanylen på sprøjten ved hjælp af en let vridende bevægelse for at undgå revner i eller beskadigelse af nålemuffen. Kontrollér altid for tegn på skader eller lækage før administrationen. <p>Brug kun den kanyle, der følger med dette sæt.</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Træk stemplet tilbage 2. Hold sprøjten opret. 3. Træk forsigtigt stemplet tilbage, så der ikke er noget på sprøjtespiden. Dette gør det lettere at trykke stemplet ned under injektionen. 	
<p>Fjern luftbobler</p> <p>Tryk forsigtigt stemplet ned, indtil der kommer en dråbe væske ud af kanylespiden.</p>	

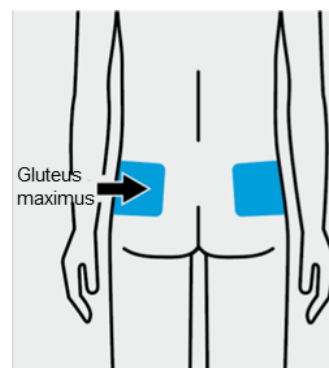
2. Injicér langsomt hele indholdet, og bekræft

Vælg et sted til injektion i øverste ydre kvadrant på gluteus maximus, og rens det.

Må ikke administreres ad nogen anden vej.

Aftør injektionsstedet med en spritserviet, og lad det tørre.

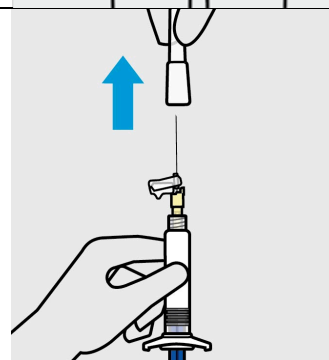
Undlad at berøre, vifte henover eller puste på injektionsstedet, efter at du har rensset det.



Fjern kanylehætten

Træk kanylehætten af kanylen i en lige bevægelse.

Undgå at vride hætten, da dette kan løsne kanylen fra sprøjten.



Injicér langsomt og bekræft

Tryk stemplet langsomt, fast og ensartet **helt** ned. Dette tager cirka 30-60 sekunder.

Fortsæt med at trykke stemplet ned, hvis du føler modstand.

Dette er normalt.

Mens kanylen er i musklen, skal du bekræfte, at hele sprøjtes indhold er blevet injiceret.



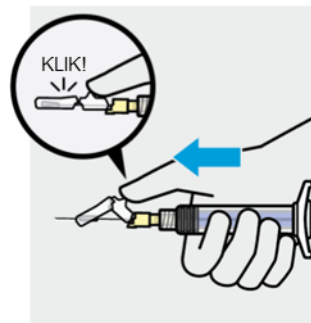
Fjern kanylen fra musklen.

3. Efter injektionen

Gør kanylen sikker

Efter at injektionen er gennemført, anvendes tommelfingeren eller en plan overflade til at aktivere kanylebeskyttelsesordeningen.

Kanylen er sikker, når der høres et "klik".



Bortskaf på korrekt vis, og kontroller injektionsstedet

Bortskaf sprøjten i en godkendt beholder til skarpe genstande.

Der kan være en lille smule blod eller væske på injektionsstedet.

Pres en vatrondel eller et gazekompres mod huden, og hold trykket, indtil en eventuel blødning stopper.

Undlad at gnide på injektionsstedet.

Om nødvendigt kan du sætte et plaster over injektionsstedet.

