

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BYANNLI 1000 mg Enjeksiyonluk Uzatılmış Salımlı Süspansiyon İçeren Kullanıma Hazır Enjektör

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir kullanıma hazır enjektörün 5 mL'sinde 1000 mg paliperidona eşdeğer 1560 mg paliperidon palmitat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat: 30 mg

Sodyum hidroksit (pH ayarı için): 27 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için uzun salımlı süspansiyon (enjeksiyon).

Süspansiyon beyaz ila beyaza yakın renktedir. Süspansiyon pH nötrdür (yaklaşık 7).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Altı aylık bir enjeksiyon olan BYANNLI, 1 aylık veya 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile klinik olarak stabil olan yetişkin şizofreni hastalarının idame tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

100 mg veya 150 mg dozlarda 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu (tercihen dört ay veya daha fazla) ya da 350 mg veya 525 mg dozlarda 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu (en az bir enjeksiyon) ile yeterli düzeyde tedavi edilen ve doz ayarı gerekmeyen hastalar, 6 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonuna geçiş yapabilir.

1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile yeterli düzeyde tedavi edilen hastalar için BYANNLI

BYANNLI 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonunun planlandığı günün bir hafta öncesinden bir hafta sonrasına kadar herhangi bir günde uygulanabilir. Tutarlı bir idame dozu belirlemek için, BYANNLI'ye başlanmadan önce 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonunun son iki



dozunun aynı doz yitiliğinde olması önerilir. BYANNLI dozu, aşağıdaki tabloda gösterilen önceki 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu dozuna göre belirlenmelidir:

1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile yeterli düzeyde tedavi edilen hastalar için BYANNLI'ye geçiş

Son 1 aylık paliperidon enjeksiyonu dozu şu ise	BYANNLI tedavisine aşağıdaki dozda* başlanır
100 mg	700 mg
150 mg	1000 mg

* 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonunun 25 mg, 50 mg veya 75 mg dozları için eşdeğer BYANNLI dozları yoktur.

3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile yeterli düzeyde tedavi edilen hastalar için BYANNLI

BYANNLI 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonunun planlandığı günün iki hafta öncesinden iki hafta sonrasına kadar herhangi bir günde uygulanabilir. BYANNLI dozu, aşağıdaki tabloda gösterilen önceki 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu dozuna göre belirlenmelidir:

3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile yeterli düzeyde tedavi edilen hastalar için BYANNLI'ye geçiş

Son 3 aylık paliperidon enjeksiyonu dozu şu ise	BYANNLI tedavisine aşağıdaki dozda* başlanır
350 mg	700 mg
525 mg	1000 mg

* 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonunun 175 mg veya 263 mg dozları için eşdeğer BYANNLI dozları yoktur.

İlk BYANNLI dozundan sonra, BYANNLI her 6 ayda bir uygulanmalıdır. Gerekirse, enjeksiyon 6 aylık planlanmış zaman noktasından 2 hafta öncesine kadar ya da 3 hafta sonrasına kadar hastalara verilebilir (*Unutulan doz* bölümüne bakınız).

Gerekirse, yan etkiler ve/veya etkililik göz önünde bulundurularak 700 mg ve 1000 mg doz düzeyleri arasında her 6 ayda bir BYANNLI doz ayarlaması yapılabilir. BYANNLI'nin uzun etkili yapısı nedeniyle, hastanın ayarlanmış doza yanıtı birkaç ay boyunca görülmeyebilir (bkz. Bölüm 5.2). Hasta belirti sergilemeye devam ederse, klinik uygulamaya göre kontrol altına alınmalıdır.

Başka antipsikotik ilaçlardan geçiş

BYANNLI'nin yalnızca hasta 3 aylık veya 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile stabil olduktan sonra başlatılması gerektiğinden, diğer antipsikotiklerden doğrudan geçiş yapmamalıdır.

BYANNLI'den başka antipsikotik ilaçlara geçiş

BYANNLI tedavisi sonlandırılırsa, uzun salım özellikleri dikkate alınmalıdır.

BYANNLI'den 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonuna geçiş

BYANNLI'den 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonuna geçiş yapılırken, aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi 1 aylık enjeksiyon bir sonraki planlanmış BYANNLI dozunun zamanında uygulanmalıdır. 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu için reçeteleme bilgisinde tanımlanan



başlangıç dozlamasına gerek yoktur. Daha sonra 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu, ilgili ürün için reçeteleme bilgisinde tanımlanan aylık aralıklarda uygulanmalıdır.

BYANLI'den geçiş yapan hastalar için 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu dozları

Son BYANLI dozu şu ise	1 aylık paliperidon enjeksiyonuna 6 ay sonra aşağıdaki dozda başlanır
700 mg	100 mg
1000 mg	150 mg

BYANLI'den 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonuna geçiş

BYANLI'den 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonuna geçiş yapılırken, aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi 3 aylık enjeksiyon bir sonraki planlanmış BYANLI dozunun zamanında uygulanmalıdır. 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu için reçeteleme bilgisinde tanımlanan başlangıç dozlama rejimine gerek yoktur. Daha sonra 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu, ilgili ürün için reçeteleme bilgisinde tanımlanan 3 aylık aralıklarda uygulanmalıdır.

BYANLI'den geçiş yapan hastalar için 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu dozları

Son BYANLI dozu şu ise	3 aylık paliperidon enjeksiyonuna 6 ay sonra aşağıdaki dozda başlanır
700 mg	350 mg
1000 mg	525 mg

BYANLI'den oral günlük paliperidon uzun salımlı tabletlere geçiş

BYANLI'den paliperidon uzun salımlı tabletlere geçiş yapılırken, paliperidon uzun salımlı tabletlerin günlük dozlaması son BYANLI dozundan 6 ay sonra başlatılmalı ve aşağıdaki tabloda tanımlandığı gibi paliperidon uzun salımlı tabletler ile tedaviye devam edilmelidir. Daha önce farklı BYANLI dozları ile stabilize edilen hastalar, aşağıdaki dönüşüm rejimlerine göre paliperidon uzun salımlı tabletler ile benzer paliperidon maruziyeti elde edebilir:

BYANLI'den geçiş yapan hastalar için paliperidon uzun salımlı tablet dozları*

Son BYANLI dozu şu ise	Son BYANLI dozundan sonra geçen süre (ay olarak)		
	6 ay ila 9 ay	9 ay ila 12 aydan fazla	12 aydan fazla
Paliperidon uzun salımlı tabletlerin günlük dozu			
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Paliperidon tabletin dozuna, oral tedaviye geçiş nedeni, önceki antipsikotik tedavi yanıtı, belirti şiddeti ve yan etkilere yatkınlık gibi pek çok bireysel değişken dikkate alınarak karar verilmelidir.

Unutulan doz

Dozlama penceresi

BYANLI 6 ayda bir enjekte edilmelidir. BYANLI dozunun kaçırılmaması için, hastalara planlanmış 6 aylık zaman noktasından 2 hafta öncesine kadar veya 3 hafta sonrasına kadar enjeksiyon uygulanabilir.



Unutulan dozlar

Planlanmış bir dozun unutulması ve son enjeksiyondan beri şu kadar süre geçmesi durumunda:	Eylem
en fazla 6 ay ve 3 hafta	BYANLI enjeksiyonu mümkün olan en kısa sürede uygulanmalı ve sonrasında 6 aylık enjeksiyon planına devam edilmelidir.
> 6 ay ve 3 hafta - en fazla < 8 ay	BYANLI enjeksiyonu uygulanmamalıdır. Aşağıdaki tabloda gösterilen 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile önerilen yeniden başlama rejimini kullanınız.
≥ 8 ay ila ≤ 11 ay	BYANLI enjeksiyonu uygulanmamalıdır. Aşağıdaki tabloda gösterilen 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile önerilen yeniden başlama rejimini kullanınız.
> 11 ay	BYANLI enjeksiyonu uygulanmamalıdır. 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile tedaviye, ürünün reçeteleme bilgisinde belirtildiği şekilde yeniden başlayınız. Daha sonra, hasta tercihen 4 ay veya daha uzun süreyle 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile yeterli düzeyde tedavi edildikten sonra BYANLI tedavisine yeniden başlanabilir.

> 6 ay 3 hafta - en fazla < 8 ay süreyle unutulan BYANLI'den sonra önerilen yeniden başlama rejimi

Son BYANLI dozu şu ise	1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu uygulanır (deltoid ^a kas içine)	Daha sonra BYANLI uygulanır (gluteal kas içine)
	1. Gün	1. Günden 1 ay sonra
700 mg	100 mg	700 mg
1000 mg	150 mg	1000 mg

≥ 8 ay ila ≤ 11 ay süreyle unutulan BYANLI'den sonra önerilen yeniden başlama rejimi

Son BYANLI dozu şu ise	1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu uygulanır (deltoid ^a kas içine)	Daha sonra BYANLI uygulanır (gluteal kas içine)
	1. Gün	8. Gün
700 mg	100 mg	100 mg
1000 mg	100 mg	1000 mg



^a Vücut ağırlığına göre deltoid enjeksiyon iğne seçimi için 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyon ürününe ait *Sağlık mesleği mensuplarına yönelik bilgilere* bakınız.

Uygulama şekli:

BYANNLI yalnızca gluteal intramüsküler kullanım içindir. Başka bir yoldan uygulanmamalıdır. Her enjeksiyon, yalnızca bir sağlık mesleği mensubu tarafından tek bir enjeksiyonda tam doz verilerek uygulanmalıdır. Gluteal kasın üst dış kadrının içine yavaşça derinlemesine uygulanmalıdır. Enjeksiyon bölgesinde rahatsızlık olması halinde, ileriki enjeksiyonlar için iki gluteal kas arasında geçiş yapılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

BYANNLI uygulama iğnesi, vücut ağırlığından bağımsız olarak 1,5 inç 20 numara (0,9 mm x 38 mm) ince duvarlı bir iğnedir. BYANNLI yalnızca ambalajında temin edilen ince duvarlı iğne kullanılarak uygulanmalıdır. 3 aylık veya 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ambalajında yer alan iğneler ya da piyasada bulunan diğer iğneler BYANNLI uygulamasında kullanılmamalıdır (bkz. *Sağlık profesyonellerine yönelik bilgiler*).

Kullanıma hazır enjektörün içeriği, uygulama öncesinde yabancı maddeler ve renk değişimi bakımından görsel olarak incelenmelidir. Bu yüksek düzey konsantre ürün, tam resüspansiyon sağlamak için spesifik adımlar gerektirir.

Enjektörün enjektör ucu yukarı bakacak şekilde, çok hızlı yukarı ve aşağı gevşek bilek hareketiyle en az 15 saniye çalkalanması önemlidir. Kısa süre dinleniniz, ardından tıbbi ürünü yeniden süspanse etmek için aynı şekilde, **çok hızlı yukarı ve aşağı gevşek bilek hareketiyle 15 saniye daha tekrar çalkalayınız. BYANNLI'yi hemen enjekte ediniz.** Enjeksiyon uygulanmadan önce beş dakikadan fazla süre geçerse, tıbbi ürünü yeniden süspanse etmek için yukarıdaki gibi enjektörü yeniden çalkalayınız (bkz. *Sağlık profesyonellerine yönelik bilgiler*).

Eksik uygulama

BYANNLI tam resüspansiyon sağlamak ve enjeksiyon sırasında iğnenin tıkanmasını önlemek için spesifik adımlar gerektiren yüksek düzey konsantre bir üründür. Düzgün çalkalama, eksik enjeksiyon olasılığını azaltabilir. Kutunun yatay konumda taşınması ve saklanması, bu yüksek düzey konsantre ürünün yeniden süspanse edilebilme özelliğini iyileştirir. Eksik enjeksiyon uygulamasını önlemek için *Sağlık profesyonellerine yönelik bilgilerde* verilen detayları izleyiniz.

Ancak dozun tam olarak uygulanmaması halinde, enjektörde kalan doz tekrar enjekte edilmemeli ve uygulanan doz oranını hesaplamak zor olduğundan başka bir doz verilmemelidir. Hasta, bir sonraki planlanmış 6 aylık BYANNLI enjeksiyonuna kadar yakından izlenmeli ve klinik açıdan uygun şekilde yönetilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

BYANNLI böbrek yetmezliği olan hastalarda sistematik olarak araştırılmamasına rağmen, bu hastalarda oral olarak alınan paliperidonun plazma konsantrasyonları artar (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2)



Hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi ≥ 50 ila ≤ 80 mL/dk) olan ve 100 mg 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu veya 350 mg 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile stabilize olan hastalar, yalnızca 700 mg BYANNLI dozuna geçiş yapabilirler. Hafif böbrek yetmezliği olan hastalar için 1000 mg BYANNLI dozu önerilmemektedir.

Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 50 mL/dk) olan hastalarda BYANNLI önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

BYANNLI karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Oral paliperidon ile elde edilen deneyimlere göre, hafif veya orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Paliperidon şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmadığından, bu hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

BYANNLI'nin 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır. Bu nedenle BYANNLI 18 yaş altında kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzeri yaşlı hastalardaki etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Genel olarak, normal böbrek fonksiyonuna sahip yaşlı hastalar için önerilen BYANNLI dozu normal böbrek fonksiyonuna sahip daha genç yetişkin hastalara yönelik dozun aynısıdır. Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonu azalmış olabileceğinden, böbrek yetmezliği olan hastalara yönelik dozlama tavsiyeleri için yukarıdaki *Böbrek yetmezliği* bölümüne bakınız.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye, risperidona veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut olarak ajite ya da şiddetli psikotik durumdaki hastalarda kullanım

Acil belirti kontrolünün gerekli olduğu akut olarak ajite ya da şiddetli psikotik durumları kontrol altına almak için BYANNLI kullanılmamalıdır.

QT aralığı

Paliperidon, bilinen kardiyovasküler hastalığı veya ailesinde QT uzaması öyküsü olan hastalarda ve QT aralığını uzattığı düşünülen diğer tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanımda reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Nöroleptik malign sendrom (NMS)

Paliperidon ile hipertermi, kas sertliği, otonomik instabilite, bilinç değişikliği ve serum kreatin fosfokinaz düzeyleri yüksekliği ile karakterize NMS meydana geldiği bildirilmiştir. İlave klinik bulgular, miyoglobinüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliğini içerebilir. Hastada NMS'yi



düşündüren bulgu veya belirtiler gelişirse, paliperidon tedavisi sonlandırılmalıdır. BYANNLI'nin uzun etkili yapısına dikkat edilmelidir.

Tardif diskinezi/ekstrapiramidal belirtiler

Dopamin reseptör antagonistik özelliklere sahip tıbbi ürünlerin, ağırlıklı olarak dil ve/veya yüzün ritmik, istemsiz hareketleriyle karakterize tardif diskinezi indüksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Tardif diskinezi bulgu ve belirtilerinin görülmesi halinde, paliperidon dahil tüm antipsikotiklerle tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir. BYANNLI'nin uzun etkili yapısına dikkat edilmelidir.

Psikostimulanlar (metilfenidat gibi) ile paliperidonu eşzamanlı olarak alan hastalarda bir veya her iki tıbbi ürün ayarlanırken ekstrapiramidal belirtiler ortaya çıkabileceğinden bu hastalarda dikkatli olunmalıdır. Stimulan tedavisinin tedricen bırakılması önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz

Paliperidon ile lökopeni, nötropeni ve agranülositoz olayları bildirilmiştir. Klinik olarak anlamlı lökosit (BKH) düşüklüğü veya ilaçla indüklenen lökopeni/nötropeni öyküsü bulunan hastalar, tedavinin ilk birkaç ayı izlenmeli ve başka nedensel faktörlerin yokluğunda ilk klinik olarak anlamlı BKH azalması bulgusu görüldüğünde BYANNLI'nin sonlandırılması düşünülmelidir. Klinik olarak anlamlı nötropeni hastaları, ateş ya da diğer enfeksiyon bulgu veya belirtileri yönünden dikkatlice izlenmeli ve bu tür bulgu veya belirtiler meydana gelirse hemen tedavi edilmelidir. Şiddetli nötropeni hastalarının (mutlak nötrofil sayısı $< 1 \times 10^9/L$) BYANNLI tedavisi sonlandırılmalı ve BKH değeri, düzelinceye kadar izlenmelidir. BYANNLI'nin uzun etkili yapısına dikkat edilmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Daha önce oral risperidon veya oral paliperidonu tolere etmiş hastalarda bile aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Hiperglisemi ve diyabet

Paliperidon ile hiperglisemi, diyabet ve diyabetik koma ve ketoasidoz dahil önceden var olan diyabetin alevlenmesi bildirilmiştir. Kullanılan antipsikotik kılavuzlara göre uygun klinik izlem gerçekleştirilmesi önerilmektedir. BYANNLI ile tedavi edilen hastalar hiperglisemi belirtileri (polidipsi, poliüri, polifaji ve güçsüzlük) yönünden izlenmeli ve diyabet hastaları ise glukoz kontrolü kötüleşmesi bakımından düzenli olarak izlenmelidir.

Kilo artışı

BYANNLI kullanımı ile anlamlı kilo değişimi bildirilmiştir. Kilo düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Prolaktine bağlı tümörleri olan hastalarda kullanım

Doku kültürü çalışmaları, insan meme tümörlerindeki büyümenin prolaktin ile uyarılabileceğine işaret etmektedir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda şu ana kadar antipsikotik uygulaması ile belirgin bir ilişki gösterilmemiş olsa da, ilgili tıbbi geçmişi bulunan hastalarda dikkatli olunması önerilir. Paliperidon, prolaktine bağlı olabilecek önceden var olan bir tümörü bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.



Ortostatik hipotansiyon

Paliperidon, alfa-adrenerjik blokaj aktivitesi nedeniyle bazı hastalarda ortostatik hipotansiyonu indükleyebilir. BYANNLI, bilinen kardiyovasküler hastalığı (kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü veya iskemisi, iletim anormallikleri gibi), serebrovasküler hastalığı veya hipotansiyona yatkınlaştıran durumları (dehidratasyon ve hipovolemi gibi) bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Nöbetler

BYANNLI, geçmişte nöbetler veya nöbet eşiğini potansiyel olarak azaltan başka durumlar yaşayan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Paliperidonun plazma konsantrasyonları, böbrek yetmezliği olan hastalarda artar. Hafif böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi ≥ 50 mL/dk ila ≤ 80 mL/dk) olan ve 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu veya 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile stabilize olan hastalar, BYANNLI'ye geçiş yapabilirler (bkz. Bölüm 4.2). Hafif böbrek yetmezliği olan hastalar için 1000 mg BYANNLI dozu önerilmemektedir. Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 50 mL/dk) olan hastalarda BYANNLI önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda veri bulunmamaktadır. Paliperidon bu hastalarda kullanılırken dikkatli olunması önerilir.

Demansı olan yaşlı hastalar

BYANNLI demanslı yaşlı hastalarda araştırılmamıştır. BYANNLI, artmış genel mortalite ve serebrovasküler advers reaksiyonlar riski nedeniyle demanslı yaşlı hastaların tedavisinde önerilmemektedir.

Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

Aşağıda belirtilen risperidon ile ilgili deneyimler, paliperidon için de geçerli kabul edilmektedir.

Genel mortalite

17 kontrollü çalışmanın meta analizinde; risperidon, aripiprazol, olanzapin ve ketiapin gibi başka atipik antipsikotikler ile tedavi edilen demanslı yaşlı hastalar, plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla artmış mortalite riski göstermiştir. Risperidon ile tedavi edilen hastalarda mortalite %4 iken, plasebo ile tedavi edilenlerde %3,1 bulunmuştur.

Serebrovasküler advers reaksiyonlar

Demans popülasyonunda yürütülen randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, risperidon, aripiprazol ve olanzapin gibi bazı atipik antipsikotikler ile serebrovasküler advers reaksiyonlar riskinde yaklaşık 3 kat artış görülmüştür. Bu risk artışının mekanizması bilinmemektedir.



Parkinson hastalığı ve Lewy cisimcikli demans (LCD)

Hekimler, Parkinson hastalığı veya LCD'si olan hastalara BYANNLI reçete ederken, her iki grup da NMS için yüksek risk altında olup antipsikotiklere karşı yüksek hassasiyet taşıyabileceğinden, risk ve yararları tartarak değerlendirmelidir. Bu hassasiyet artışının belirtileri, ekstrapiramidal belirtilere ek olarak konfüzyon, obtundasyon, sık düşmelerle seyreden postural instabiliteyi içerebilir.

Priapizm

Alfa adrenerjik bloke edici etkiye sahip antipsikotik ilaçların (paliperidon dahil), priapizme yol açtığı bildirilmiştir. Hastalara, priapizmin 4 saat içerisinde düzelmemesi durumunda acil tıbbi yardım istemeleri söylenmelidir.

Vücut ısısı düzenlemesi

Vücudun ana vücut sıcaklığını azaltma becerisinin bozulması, antipsikotik tıbbi ürünlerle ilişkilendirilmiştir. Ana vücut sıcaklığı yüksekliğine neden olabilecek durumlar (ağır egzersiz, aşırı ısıya maruziyet, antikolinerjik aktiviteye sahip eş zamanlı ilaç kullanımı ya da dehidratasyona maruziyet gibi) yaşayacak olan hastalara BYANNLI reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Venöz tromboemboli (VTE)

Antipsikotik tıbbi ürünler ile VTE vakaları bildirilmiştir. Antipsikotikler ile tedavi edilen hastalar çoğu zaman VTE için edinilmiş risk faktörleri sergilediğinden, VTE için tüm olası risk faktörleri BYANNLI tedavisi öncesinde ve sırasında belirlenmeli ve önleyici tedbirler alınmalıdır.

Antiemetik etki

Klinik öncesi çalışmalarda paliperidon ile antiemetik etki gözlenmiştir. Bu etki, insanlarda meydana geldiği takdirde, bazı tıbbi ürünlerin doz aşımının veya bağırsak tıkanması, Reye sendromu ve beyin tümörü gibi durumların bulgu ve belirtilerini maskeleyebilir.

Uyku apnesi sendromu

Paliperidon palmitat kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan (örn; aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda BYANNLI kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Uygulama

BYANNLI'nin yanlışlıkla bir kan damarı içine enjekte edilmemesine dikkat edilmelidir.

İntraoperatif floppy iris sendromu (IFIS)

BYANNLI gibi alfa 1a-adrenerjik antagonist etkiye sahip tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalarda, katarakt ameliyatı sırasında IFIS gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

IFIS, ameliyat sırasında ve sonrasında göz komplikasyonları riskini artırabilir. Alfa 1a-adrenerjik antagonist etkiye sahip tıbbi ürünlerin şimdiki veya geçmişteki kullanımı



ameliyattan önce göz cerrahına söylenmelidir. Katarakt ameliyatından önce alfa 1 bloklayıcı tedavisini durdurmanın potansiyel yararı belirlenmemiştir ve antipsikotik tedaviyi durdurma riski karşısında değerlendirilmelidir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün, her dozda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında sodyum içermez.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BYANNLI, QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünler [örn. sınıf IA antiaritmikler (örn. kinidin, dizopiramid) ve sınıf III antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol)], bazı antihistaminikler, bazı antibiyotikler (örn. florokinolonlar), bazı diğer antipsikotikler ve bazı antimalaryaller (e.g., meflokin) ile reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Bu liste gösterge niteliğinde olup kapsamlı değildir.

BYANNLI'nin diğer ilaçları etkileme potansiyeli

Paliperidonun, sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerle klinik olarak önemli farmakokinetik etkileşimlere neden olması beklenmemektedir.

Paliperidonun primer merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri (bkz. Bölüm 4.8) dikkate alındığında, BYANNLI'nin diğer merkezi olarak etki gösteren tıbbi ürünler (örn. anksiyolitikler, çoğu antipsikotik, hipnotik, opiatlar, vb. veya alkol) ile kombine kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Paliperidon, levodopa veya diğer dopamin agonistlerinin etkisini antagonize edebilir. Eğer bu kombinasyon, özellikle de son evre Parkinson hastalığında gerekli görülürse, her tedavinin etkili en düşük dozu reçete edilmelidir.

Ortostatik hipotansiyonu indüklemeye potansiyeli nedeniyle (bkz. Bölüm 4.4), BYANNLI diğer antipsikotikler, trisiklikler gibi bu potansiyeline sahip başka tıbbi ürünler ile birlikte uygulandığında ilave bir etki görülebilir.

Paliperidonun nöbet eşiğini azalttığı bilinen diğer tıbbi ürünler (fenotiyazinler veya bütirofenonlar, trisiklikler ya da SSRI'ler, tramadol, meflokin, vs.) ile kombine kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Kararlı durumda (günde bir kez 12 mg) oral paliperidon uzun salımlı tabletlerin divalproeks sodyum uzun salımlı tabletler (günde bir kez 500 mg ila 2000 mg) ile birlikte uygulanması, valproatın kararlı durum farmakokinetiğini etkilememiştir.

BYANNLI ile lityum arasında etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir; bununla birlikte farmakokinetik etkileşim meydana gelmesi beklenmemektedir.

Diğer ilaçların BYANNLI'yi etkileme potansiyeli

In vitro çalışmalar CYP2D6 ve CYP3A4'ün paliperidon metabolizmasında minimal düzeyde rol oynayabileceğine işaret etse de, bu izoenzimlerin paliperidon metabolizmasında anlamlı bir rol oynadığına ilişkin *in vitro* ya da *in vivo* bulgular mevcut değildir. Oral paliperidonun, güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan paroksetin ile eş zamanlı uygulanması, paliperidonun farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir.



Günde bir kez uzun salımlı oral paliperidonun günde iki kez 200 mg karbamazepin ile birlikte uygulanması, paliperidonun kararlı durum C_{maks} ve EAA değerinde yaklaşık %37 oranında bir azalmaya neden olmuştur. Büyük ölçüde bu azalmaya, muhtemelen karbamazepinin renal P-gp indüksiyonunun sonucunda paliperidonun renal klirensinde meydana gelen %35 artış neden olmaktadır. İdrarla değişmeden atılan etkin madde miktarındaki minör düzeyde azalma, eş zamanlı karbamazepin uygulaması sırasında paliperidonun CYP metabolizması ya da biyoyararlanımı üzerinde çok az etki olduğuna işaret etmektedir. Daha yüksek karbamazepin dozları ile paliperidon plazma konsantrasyonlarında daha büyük azalmalar meydana gelebilir. Karbamazepine başlarken, BYANNLI dozu yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse artırılmalıdır. Buna karşılık, karbamazepin sonlandırılırken, BYANNLI dozu yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse azaltılmalıdır. BYANNLI'nin uzun etkili yapısına dikkat edilmelidir.

Tek bir oral paliperidon uzun salımlı tablet dozunun (12 mg) divalproeks sodyum uzun salımlı tabletler (günde bir kez iki 500 mg tablet) ile birlikte uygulanması, muhtemelen artmış oral emilimin sonucunda paliperidonun C_{maks} ve EAA değerinde yaklaşık %50 oranında bir artışa neden olmuştur. Sistemik klirens üzerinde hiçbir etki gözlenmediğinden, divalproeks sodyum uzun salımlı tabletler ile BYANNLI gluteal intramüsküler enjeksiyon arasında klinik olarak anlamlı bir etkileşim beklenmemektedir. Bu etkileşim BYANNLI ile araştırılmamıştır.

BYANNLI'nin risperidon veya oral paliperidon ile eş zamanlı kullanımı

Paliperidon risperidonun majör aktif metaboliti olduğundan, BYANNLI'nin risperidon ya da oral paliperidon ile uzun süreli birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. BYANNLI'nin diğer antipsikotiklerle eş zamanlı kullanımını içeren güvenlik verileri sınırlıdır.

BYANNLI'nin psikostimülanlar ile eş zamanlı kullanımı

Psikostimülanların (metilfenidat gibi) paliperidon ile kombine kullanımı, bir ya da her iki tedavinin değişimi sonrasında ekstrapiramidal belirtilere yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BYANNLI'nin tek doz uygulamasından sonra paliperidonun plazma maruziyetinin 4 yıla kadar sürmesi beklenmektedir (bkz. Bölüm 5.2). Bu, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda gelecekteki olası bir gebelik veya emzirme göz önüne alındığında dikkate alınmalıdır.



BYANNLI, gebe kalmayı planlayan kadınlarda yalnızca açıkça gerekli olduğu takdirde kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında paliperidon kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz.

Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İntramüsküler yoldan enjekte edilen paliperidon palmitat ve oral yoldan uygulanan paliperidon, hayvan çalışmalarında teratojenik etki göstermemiş ancak başka üreme toksisitesi tipleri görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin üçüncü trimesterinde paliperidona maruz kalan neonatlar, doğumdan sonra, şiddeti ve süresi farklılık gösterebilecek ekstrapiramidal belirtiler ve/veya yoksunluk belirtileri dahil advers reaksiyonlar riski taşımaktadır. Ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, solunum sıkıntısı ya da beslenme bozukluğu vakaları bildirilmiştir. Sonuç olarak, yenidoğanlar dikkatle izlenmelidir.

Paliperidon, 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonunun tek doz uygulamasından 18 ay sonrasına kadar plazmada saptanmıştır. BYANNLI'nin tek doz uygulamasından sonra paliperidonun plazma maruziyetinin 4 yıla kadar sürmesi beklenmektedir (bkz. Bölüm 5.2). Gebelik öncesi ve sırasında BYANNLI'ye maternal maruziyet yenidoğanda advers reaksiyonlara yol açabilir. BYANNLI, kesin olarak gerekmedikçe gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Paliperidon, emziren kadınlara terapötik dozlarda uygulandığında anne sütüyle beslenen bebek üzerinde etki oluşturacak şekilde anne sütüne geçmektedir. BYANNLI'nin tek dozunun plazmada 4 yıla kadar kalması beklendiği için (bkz. Bölüm 5.2), anne sütüyle beslenen bebekler emzirmeden uzun süre önce BYANNLI uygulaması nedeniyle risk altında olabilir. Halihazırda tedavi gören veya son 4 yılda BYANNLI ile tedavi görmüş hastalar emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Klinik dışı çalışmalarda ilgili etkiler gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Paliperidon, sedasyon, somnolans, senkop, bulanık görme gibi potansiyel sinir sistemi ve görme etkileri nedeniyle araç ve makine kullanımı üzerinde minör ya da orta dereceli bir etkiye sahiptir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle hastalara, BYANNLI'ye bireysel duyarlılıkları hakkında bilgi elde edilene kadar araç veya makine kullanmamaları söylenmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

BYANNLI'nin randomize, çift kör, aktif kontrollü klinik çalışmasında yer alan hastaların $\geq$ %5'inde bildirilen en yaygın olarak gözlenen advers reaksiyonlar; üst solunum yolu enfeksiyonu, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, kilo artışı, baş ağrısı ve Parkinsonizmdir.



Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Paliperidon ile bildirilen tüm advers reaksiyonlar, paliperidon palmitat klinik çalışmalarından hesaplanan sıklık kategorisine göre aşağıda verilmektedir. Aşağıdaki terim ve sıklıklar uygulanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiye sırasına göre sunulmaktadır.

Sistem Sınıfı	Organ	Advers reaksiyonlar				
		Sıklık				
		Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor ^a
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, influenza	pnömoni, bronşit, solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, sistit, kulak enfeksiyonu, tonsilit, onikomikoz, sellülit, subkutan apse	göz enfeksiyonu, akarodermatit		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Lökosit düşüklüğü, anemi	nötropeni, trombositopeni, eozinofil sayısında artış	agranülositoz	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			aşırı duyarlılık		anafilaktik reaksiyon	
Endokrin hastalıkları		hiperprolaktinem i ^b		uygun olmayan antidiüretik hormon sekresyonu, idrarda glukoz varlığı		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		hiperglisemi, kilo artışı, kilo kaybı, iştah azalması	diyabet ^d , hiperinsülinemi, iştah artışı, anoreksi, kandaki trigliserit düzeylerinde artış, kandaki kolesterol düzeyinde artış	diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi, polidipsi	su zehirlenmesi	
Psikiyatrik hastalıklar	insomni ^e	ajitasyon, depresyon, anksiyete	uyku bozukluğu, mani, libido azalması, sinirlilik, kabus görme	katatoni, bilinç bulanıklığı, somnambulizm, duygulanım küntlüğü, anorgazmi	uyku ile ilişkili yeme bozukluğu	



Sinir sistemi hastalıkları		parkinsonizm ^c , akatizi ^c , sedasyon/somnolans, distoni ^c , baş dönmesi, diskinezi ^c , tremor, baş ağrısı	tardif diskinezi, senkop, psikomotor hiperaktivite, postural baş dönmesi, dikkat bozukluğu, dizatri, disguzi, hipoestezi, parestezi	Nöroleptik malign sendrom, serebral iskemi, uyaranlara yanıt vermeme, bilinç kaybı, bilinç düzeyinde azalma, konvülsiyon ^c , denge bozukluğu, koordinasyon anormalliği, kafa titübasyonu	diyabetik koma
Göz hastalıkları			bulanık görme, konjonktivit, gözü kuruluğu	glokom, göz hareket bozukluğu, göz kürelerinin yuvarlanması, fotofobi, gözyaşı salgısında artış, oküler hiperemi	floppy iris sendromu (intraoperatif)
Kulak ve iç kulak hastalıkları			vertigo, kulak çınlaması, kulak ağrısı		
Kardiyak hastalıklar		taşikardi	atriyoventriküler blok, iletim bozukluğu, elektrokardiyogram da QT uzaması, postural ortostatik taşikardi sendromu, bradikardi, elektrokardiyogram anormalliği, palpasyon	atriyal fibrilasyon, sinüs aritmisi	
Vasküler hastalıklar		hipertansiyon	hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon	pulmoner emboli, venöz tromboz, kızarma	iskemi
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		öksürük, burun tıkanıklığı	dispne, faringolaringeal ağrı, epistaksis	uyku apnesi sendromu, pulmoner konjesyon, solunum yolu konjesyonu, raller, hırıltılı solunum	hiperventilasyon, aspirasyon pnömonisi, disfoni



Gastrointestinal hastalıklar		karın ağrısı, kusma, bulantı, konstipasyon, diyare, dispepsi, dış ağrısı	karında rahatsızlık hissi, gastroenterit, disfagi, ağız kuruluğu, şişkinlik	pankreatit, bağırsak tıkanması, dilde şişlik, fekal inkontinans, fekalom, keilitis	ileus
Hepato-bilier hastalıklar		transaminaz artışı	Gammaglutamiltrans sferaz-glutamiltrans feraz artışı, karaciğer enzimlerinde artış		sarılık
Deri ve deri altı doku hastalıkları			ürtiker, kaşıntı, döküntü, alopesi, egzama, cilt kuruluğu, eritem, akne	ilaç erüpsiyonu, hiperkeratoz, seboreik dermatit, kepek	Stevens-Johnson sendromu/ toksik epidermal nekroliz, anjiyoödem, ciltte renk değişikliği
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		kas-iskelet sistemi ağrısı, sırt ağrısı, artralji	kandaki kreatin fosfokinaz düzeyinde artış, kas spazmları, eklem sertliği, kas güçsüzlüğü	rabdomiyoliz, eklem şişliği	anormal duruş
Böbrek ve idrar hastalıkları			üriner inkontinans, pollakiüri, dizüri	idrar retansiyonu	
Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar					neonatal yoksunluk sendromu (bkz. Bölüm 4.6)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		amenore	erektile disfonksiyon, ejakülasyon bozukluğu, menstrüel bozukluk ^e , jinekomasti, galaktore, cinsel işlev bozukluğu, meme ağrısı	priapizm, memede rahatsızlık hissi, meme şişmesi, meme büyümesi, vajinal akıntı	



Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		pireksi, asteni, yorgunluk, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	yüz ödemi, ödem ^e , vücut ısısı artışı, yürüme anormalliği, göğüs ağrısı, göğüste rahatsızlık hissi, halsizlik, sertlik	hipotermi, üşüme, susuzluk, ilaç yoksunluk sendromu, enjeksiyon bölgesinde apse, enjeksiyon bölgesinde sellülit, enjeksiyon bölgesinde kist, enjeksiyon bölgesinde hematoma	vücut ısısında azalma, enjeksiyon bölgesinde nekroz, enjeksiyon bölgesinde ülser
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar			düşme		

- ^a Paliperidon palmitat klinik çalışmalarında gözlenmediğinden, advers reaksiyonların sıklığı “bilinmiyor” olarak belirtilmiştir. Bunlar, pazarlama sonrası spontan raporlardan elde edilmiş olup sıklıkları belirlenemez ya da risperidon (herhangi bir formülasyon) veya oral paliperidon klinik çalışma verileri ve/veya pazarlama sonrası raporlarından elde edilmiştir.
- ^b Aşağıda ‘Hiperprolaktinemi’ye bakınız.
- ^c Aşağıda ‘Ekstrapiramidal belirtiler’e bakınız.
- ^d Plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo grubundaki hastaların %0,39’una kıyasla 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile tedavi edilen hastaların %0,32’sinde diyabet bildirilmiştir. Tüm klinik çalışmalarda, 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile tedavi edilen tüm hastalarda genel insidans %0,65 bulunmuştur.
- ^e **İnsomni şunları içerir:** başlangıç insomni, orta insomni; **Konvülsiyon şunları içerir:** grand mal konvülsiyon; **Ödem şunları içerir:** yaygın ödem, periferik ödem, gode bırakan ödem; **Menstrüel bozukluk şunları içerir:** menstrüasyon gecikmesi, menstrüasyon düzensizliği, oligomenore.

Risperidon formülasyonları ile kaydedilen istenmeyen etkiler

Paliperidon risperidonun aktif metaboliti olduğundan, bu bileşiklerin (oral ve enjektabl formülasyonlar dahil) advers reaksiyon profilleri birbirleriyle ilgilidir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Anafilaktik reaksiyon

Daha önce oral risperidon veya oral paliperidonu tolere eden hastalarda, pazarlama sonrası deneyimlerde 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonundan sonra seyrek olarak anafilaktik reaksiyon vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

BYANLI klinik çalışmasında, hastaların %10,7’sinde enjeksiyon bölgesiyle ilişkili advers reaksiyon bildirilmiştir (Karşılaştırmacı 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile tedavi edilen hastaların %4,5’i). Bu etkilerin hiçbirisi ciddi olmamış ya da tedavinin sonlandırılmasına yol açmamıştır. Araştırmacıların klinik derecelendirmelerine göre, değerlendirmelerin $\geq$ %95’inde



sertlik, kızarıklık ve şişlik yoktur ya da hafiftir. Görsel analog ölçeğine dayanarak hasta tarafından değerlendirilen enjeksiyon bölgesi ağrısı düşük olup zaman içinde şiddeti azalmıştır.

Ekstrapiramidal belirtiler (EPS)

BYANNLI klinik çalışmasında; hastaların %3,6, %1,5, %0,6, %5 ve %0,2'sinde sırasıyla akatizi, diskinezi, distoni, parkinsonizm ve tremor bildirilmiştir.

EPS aşağıdaki terimlerin karma bir analizini içermiştir: parkinsonizm (ekstrapiramidal bozukluk, ekstrapiramidal belirtiler, on-off fenomeni, Parkinson hastalığı, parkinson krizi, tükürük salgısında artış, kas-iskelet katılığı, parkinsonizm, ağızda sulanma, dişli çark rijiditesi, bradikinezi, hipokinezi, maske yüz, kaslarda gerginlik, akinezi, ense sertliği, kaslarda sertlik, parkinsoniyen yürüyüş, anormal glabella refleksi ve parkinsoniyen dinlenme tremorunu içerir), akatizi (akatizi, huzursuzluk, hiperkinezi ve huzursuz bacak sendromunu içerir), diskinezi (diskinezi, kore, hareket bozukluğu, kaslarda seğirme, koreatetozis, atetozis ve miyoklonusu içerir), distoni (distoni, servikal spazm, emprostotonus, okülogirik kriz, oromandibüler distoni, sardonik gülme, tetani, hipertoni, tortikolis, istemsiz kas kasılmaları, kas kasılması, blefarospazm, okulogirasyon, dilde paralizi, fasyal spazm, laringospazm, miyotoni, opistotonus, orofaringeal spazm, plörototonus, dilde spazm ve trismus içerir) ve tremor (tremor, hareket tremorunu içerir).

Vücut ağırlığı değişiklikleri

BYANNLI'nin 12 aylık klinik çalışmasında, çift kör başlangıcından çift kör sonlanım noktasına kadar anormal kilo değişim yüzdesi meydana gelen hastaların sayısı aşağıdaki tabloda sunulmaktadır. Çift kör başlangıcından çift kör sonlanım noktasına kadar meydana gelen genel ortalama kilo değişimi, BYANNLI grubu için +0,10 kg ve 3 aylık paliperidon palmitat grubu için +0,96'ydı. 18-25 yaş arası hastalarda, BYANNLI grubu için -0,65 (4,955) ve 3 aylık paliperidon palmitat grubu için +4,33 (7,112) kg ortalama (SD) kilo değişimi gözlemlendi. Fazla kilolu hastalar (VKİ 25 ila < 30) için, BYANNLI grubunda -0,53 kg ve 3 aylık paliperidon palmitat grubunda +1,15 kg ortalama kilo değişimi gözlemlendi.

(Çift kör) başlangıcından sonlanım noktasına kadar anormal kilo değişim yüzdesi meydana gelen hasta sayısı

Kilo değişim yüzdesi	PP3M ¹ (N=219)	BYANNLI (N=473)
Azalma $\geq$ %7	15 (%6,8)	43 (%9,1)
Artış $\geq$ %7	29 (%13,2)	50 (%10,6)

¹ PP3M – 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu

Hiperprolaktinemi

BYANNLI'nin 12 aylık klinik çalışmasında, prolaktin seviyelerinde çift kör başlangıcına göre meydana gelen ortalama (SD) değişim 6 aylık paliperidon palmitat grubunda erkeklerde -2,19 (13,61) µg/L ve kadınlarda -4,83 (34,39) µg/L iken 3 aylık paliperidon palmitat grubunda bu değişim erkeklerde 1,56 (19,08) µg/ ve kadınlarda 9,03 (40,94) µg/L olarak bulunmuştur. Çift kör fazda, 3 aylık paliperidon palmitat grubundan 3 kadın (%4,3) ve 6 aylık paliperidon palmitat grubundan 5 kadın (%3,3) amenore yaşamıştır.

Sınıf etkileri

Antipsikotik ilaçlar ile QT uzaması, ventriküler aritmiler (ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi), açıklanamayan ani ölüm, kardiyak arrest ve Torsade de pointes meydana gelebilir.



Antipsikotik tıbbi ürünler ile pulmoner emboli ve derin ven trombozu vakaları dahil VTE vakaları bildirilmiştir (sıklığı bilinmiyor).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Genel olarak beklenen bulgu ve belirtiler, paliperidonun bilinen farmakolojik etkilerinin aşırı artması sonucu ortaya çıkanlardır; sersemlik ve sedasyon, taşikardi ve hipotansiyon, QT uzaması ve ekstrapiramidal belirtiler. Oral paliperidon doz aşımı yaşayan bir hastada Torsade de pointes ve ventriküler fibrilasyon bildirilmiştir. Akut doz aşımı durumunda, çoklu ilaç olasılığı düşünülmelidir.

Yönetim

Tedavi ihtiyaçları ve iyileşme değerlendirilirken, tıbbi ürünün uzun etkisi yapısı ve paliperidonun uzun eliminasyon yarılanma ömrü dikkate alınmalıdır. Paliperidonun spesifik bir antidotu yoktur. Genel destekleyici önlemler alınmalıdır. Temiz bir hava yolu oluşturularak korunmalı ve yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanmalıdır.

Kardiyovasküler izlem hemen başlatılmalı ve olası aritmiler için sürekli elektrokardiyografik izlem içermelidir. Hipotansiyon ve dolaşım kollapsı, intravenöz sıvı ve/veya sempatomimetik ajanlar gibi uygun önlemler ile tedavi edilmelidir. Şiddetli ekstrapiramidal belirtiler durumunda, antikolinergik ajanlar uygulanmalıdır. Hasta iyileşene kadar yakın gözetim ve izlem devam etmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoleptikler, diğer antipsikotikler.
ATC kodu: N05AX13

BYANNLI, (+)- ve (-)-paliperidonun rasemik bir karışımını içerir.

Etki mekanizması

Paliperidon, monoamin etkileri selektif olarak bloke eden bir ajandır ve geleneksel nöroleptiklerden farklı farmakolojik özelliklere sahiptir. Paliperidon serotonerjik 5-HT₂- ve dopaminerjik D₂- reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanır. Ayrıca paliperidon, alfa 1-adrenerjik reseptörleri ve biraz daha az düzeyde H₁-histaminerjik ve alfa 2-adrenerjik reseptörleri bloke eder. (+)- ve (-)-paliperidon enantiyomerlerinin farmakolojik aktivitesi kalitatif ve kantitatif olarak benzerlik gösterir.



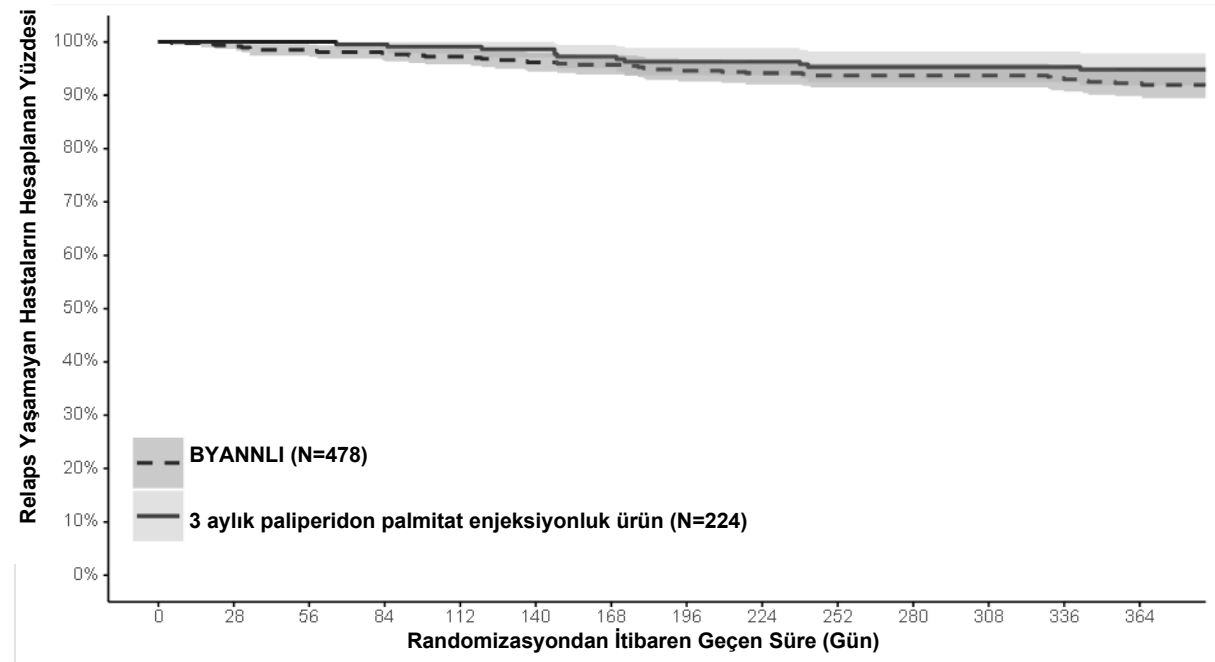
Paliperidon kolinerjik reseptörlere bağlanmaz. Paliperidon, şizofreni belirtilerini hafiflettiği düşünülen güçlü bir D2-antagonisti olmakla beraber; geleneksel nöroleptiklerden daha az katalapsiye yol açar ve motor fonksiyonları daha düşük oranda azaltır. Santral serotonin antagonizmasına hakim olması, paliperidonun ekstrapiramidal yan etkilere yol açma eğilimini azaltabilir.

Klinik etkililik

BYANNLI'nin, daha önce en az 4 ay süreyle 1 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ya da en az bir 3 aylık enjeksiyon döngüsü için 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile tedavi edilen hastalarda şizofreni tedavisindeki etkililiği, yetişkin hastalarda yürütülen randomize, çift kör, aktif kontrollü, girişimsel, paralel gruplu, çok merkezli, Faz 3 eşit etkililik çalışmasında değerlendirilmiştir. Birincil sonuç, relapsa kadar geçen süredir.

Çalışma; tarama, geçiş ve idame fazlarını içeren bir açık etiketli faz ve daha sonra hastaların BYANNLI ya da 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu almak üzere randomize edildiği 12 aylık bir çift kör fazdan oluşmuştur. Yeterli düzeyde tedavi edilen 702 hasta, BYANNLI (478 hasta) ya da 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu (224 hasta) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Hastalar, 12 aylık çalışma süresi boyunca enjeksiyonlar arasında düzenli ziyaretler ile her 3 ayda bir 2 BYANNLI enjeksiyon döngüsü (toplamda 4 enjeksiyon; BYANNLI ve alternatif olarak plasebo) ya da 4 adet 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu uygulaması almıştır. Çift kör fazda doz ayarlamasına izin verilmemiştir. Hastalar, bir relaps olayı yaşayana, tedaviyi sonlandırma/bırakma kriterlerini karşılayana veya çalışmanın sonuna kadar bu fazda kalmıştır.

BYANNLI tedavi grubundaki hastaların %7,5'i ve 3 aylık paliperidon palmitat enjektabl tedavi grubundaki hastaların %4,9'u, %2,9'luk (%95 GA: -%1,1 ila %6,8) Kaplan-Meier tahmin edilen farkıyla (BYANNLI-3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu) 12 aylık çift kör fazda bir relaps olayı yaşamıştır. BYANNLI 700 ve 1000 mg ile 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu 350 mg ve 525 mg için 12 aylık çift kör aktif kontrollü Fazda, randomizasyondan yaklaşan relapsa kadar geçen sürenin Kaplan-Meier grafiği (%95 noktasal güven bantlarıyla birlikte) Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1: Relaps yaşamayan hasta yüzdesinin Kaplan-Meier Grafiği (%95 noktasal güven bantlarıyla birlikte)

Etkililik sonuçları, her iki tedavi kolunda popülasyon alt grupları (cinsiyet, yaş ve ırk) genelinde tutarlılık göstermiştir.

BYANNLI'nin etkililiğinin, DSM-5 şizofreni tanısı olan yetişkin hastalarda 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu ile eşit olduğu belirlenmiştir. %95 GA'nın üst sınırı (%6,8), önceden belirlenmiş eşdeğerlik marjı olan %10'dan azdır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, şizofreni hastalığında tüm pediyatrik popülasyon alt gruplarında BYANNLI ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğunu kaldırmıştır. (Pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için Bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

BYANNLI'nin yalnızca gluteal uygulama sonrasında görülen farmakokinetik özellikleri sunulmuştur.

Emilim:

Sudaki çözünürlüğü son derece düşük olan 6 aylık paliperidon palmitat formülasyonu, intramüsküler enjeksiyondan sonra paliperidona hidrolize olup sistemik dolaşıma girmeden önce yavaşça çözünür. Tek bir 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonundan sonra etkin maddenin salınımı 1. gün kadar erken başlar ve 18 ay kadar uzun süre devam eder. BYANNLI salınımının daha uzun sürmesi beklenmektedir. Paliperidon plazma konsantrasyonları BYANNLI uygulamasından sadece 6 ay sonrasına kadar çalışılmıştır. Popülasyon farmakokinetik simülasyonlarına göre, paliperidon konsantrasyonlarının tek bir BYANNLI 1000 mg dozunu takiben yaklaşık 4 yıl plazmada kalması beklenir. Tek bir BYANNLI 1000 mg dozundan yaklaşık 4 yıl sonra dolaşımda kalan paliperidon konsantrasyonunun düşük olması beklenir (ortalama kararlı durum seviyesinin < %1'i).

Bu paragrafta sunulan veriler, popülasyon farmakokinetiği analizine dayanmaktadır. 700 ve 1000 mg dozlarda uygulanan tek bir gluteal intramüsküler BYANNLI enjeksiyonundan sonra, paliperidonun plazma konsantrasyonları yavaş yavaş artarak sırasıyla 33 ve 35. günlerde hesaplanan maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşmıştır. BYANNLI'nin salınım profili ve dozlama rejimi, 6 aydan fazla uzatılmış terapötik konsantrasyonlara yol açar. Medyan kararlı durum tepe: vadi oranı yaklaşık 3'tür.

Dağılım:

Rasemik paliperidon plazma proteinlerine %74 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Oral hızlı salımlı ¹⁴C-paliperidon ile yapılan bir çalışmada, 1 mg hızlı salımlı ¹⁴C-paliperidon tek bir dozda uygulandıktan 1 hafta sonra, dozun %59'u idrarda değişmeden atılmış, paliperidonun geniş ölçüde karaciğerde metabolize edilmediğine işaret edilmiştir. *In vivo* olarak dört metabolik yolak tanımlanmış, bunların hiçbirisi dozun %10'undan fazlasını oluşturmamıştır: dealkilasyon, hidroksilasyon, dehidrojenasyon ve benzisoksazol bölünmesi. *In vitro* çalışmal



paliperidon metabolizmasında CYP2D6 ve CYP3A4'ün rol oynadığını düşündürmüş olsa da, bu izozimlerin paliperidon metabolizmasında anlamlı bir rol oynadığına dair herhangi bir *in vivo* kanıt bulunmamaktadır. Popülasyon farmakokinetiği analizlerinde, CYP2D6 substratlarının yoğun ve zayıf metabolizörleri arasında oral paliperidon uygulamasından sonra paliperidonun görünür klirensi açısından belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar, paliperidonun CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ve CYP3A5 gibi sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizmasını önemli ölçüde inhibe etmediğini göstermektedir.

In vitro çalışmalarda, paliperidonun bir P-gp substratı ve yüksek konsantrasyonlarda P-gp'nin zayıf bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. *In vivo* veriler mevcut değildir ve klinik ilişkisi bilinmemektedir.

Popülasyon farmakokinetiği analizine göre, 700 ve 1000 mg dozlarda BYANNLI gluteal uygulamasını takiben paliperidonun medyan görünür yarılanma ömrü, sırasıyla 148 ve 159 gün olarak bulunmuştur.

Eliminasyon:

Uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %80'i idrarda ve %11'i dışkıda saptanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

BYANNLI'nin C_{maks} ve EAA_{6ay} değerleri 700-1000 mg aralığında yaklaşık olarak doz orantılıdır, bu sebeple doğrusal farmakokinetik sergiler.

Diğer paliperidon formülasyonları ile uzun etkili 6 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonu karşılaştırılması

BYANNLI, sırasıyla her ay veya her üç ayda bir uygulanan 1 aylık veya 3 aylık ürünlere kıyasla paliperidonu 6 aylık bir süre içinde uygulamak üzere tasarlanmıştır. BYANNLI 700 mg ve 1000 mg dozlarda uygulandığında, 1 aylık veya 3 aylık paliperidon palmitat enjeksiyonlarının karşılık gelen dozları ya da paliperidon uzun salımlı tabletlerin karşılık gelen günlük dozları ile elde edilenlere benzer paliperidon maruziyetleri ile sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Paliperidon geniş ölçüde karaciğerde metabolize edilmemektedir. BYANNLI karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiş olmasına rağmen, hafif veya orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh sınıf B) hastalara oral paliperidon uygulandığında, serbest paliperidonun plazma konsantrasyonları sağlıklı gönüllülerdeki düzeylere benzerlik göstermiştir. BYANNLI şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

BYANNLI böbrek yetmezliği olan hastalarda sistematik olarak araştırılmamıştır. Paliperidon 3 mg uzun salımlı tabletin tek bir oral dozunun atılımı, değişken derecelerde böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda incelenmiştir. Paliperidonun eliminasyonu, azalan tahmini kreatinin klirensi ile azalmıştır. Toplam paliperidon klirensi, hafif böbrek yetmezliği ($CrCl=50$ ila ≤ 80 mL/dk) olan hastalarda ortalama %32, orta şiddetli böbrek yetmezliği ($CrCl=30$ ila ≤ 50 mL/dk) ol:



hastalarda %64 ve şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl=10 ila <30 mL/dk) olan hastalarda %71 oranında azalmış; sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında maruziyette (EAA_{inf}) sırasıyla 1,5; 2,6 ve 4,8 kat ortalama artışa karşılık gelmiştir.

Yaşlılarda:

Popülasyon farmakokinetiği analizinde, yaşa bağlı farmakokinetik farklılıklara dair bir kanıt görülmemiştir.

Vücut kitle indeksi (VKİ)/vücut ağırlığı:

Fazla kilolu ve obez hastalarda daha düşük C_{maks} değeri gözlenmiştir. BYANNLI ile görünür kararlı durumda, vadi konsantrasyonlar normal, fazla kilolu ve obez hastalar arasında benzer olmuştur.

İrk:

Farmakokinetik analizinde, ırklar arasında klinik olarak ilgili farmakokinetik farklılıklara dair bir kanıt görülmemiştir.

Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetiği analizinde, cinsiyete bağlı farmakokinetik farklılıklara dair bir kanıt görülmemiştir.

Sigara kullanım durumu:

İnsan karaciğer enzimlerinin kullanıldığı *in vitro* çalışmalara göre paliperidon bir CYP1A2 substratı değildir; dolayısıyla sigara kullanımının paliperidon farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamalıdır. Sigara kullanımının paliperidon farmakokinetiği üzerindeki etkisi BYANNLI ile araştırılmamıştır. Oral paliperidon uzun salımlı tabletlere ilişkin verilere dayalı bir popülasyon farmakokinetiği analizinde, paliperidon maruziyetinin sigara içenlerde içmeyenlerden biraz daha düşük olduğu görülmüştür. Bu farklılığın, klinik ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

İntramüsküler yoldan enjekte edilen paliperidon palmitatın (1 aylık formülasyon) ve oral yoldan uygulanan paliperidonun sıçanlara ve köpeklerle uygulandığı tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, sedasyon ve meme bezleri ile genital organlar üzerinde prolaktin aracılı etkiler gibi çoğunlukla farmakolojik etkiler görülmüştür. Paliperidon palmitat tedavisi uygulanan hayvanlarda, intramüsküler enjeksiyon bölgesinde enflamatuvar reaksiyon gözlenmiştir. Nadiren apse oluşumu görülmüştür.

Sıçanlar ve insanlarda yaygın şekilde paliperidona dönüştürülen oral risperidon ile yürütülen sıçan üreme çalışmalarında, yavruların doğum kilosu ve sağkalımı üzerinde advers etkiler meydana gelmiştir. Paliperidon palmitat, maksimum tavsiye edilen 1000 mg dozda insanlardaki maruziyet düzeyinin 1,6 katına karşılık gelen en yüksek doza (160 mg/kg/gün) kadar gebe sıçanlara intramüsküler yoldan uygulandığında, embriyotoksisite veya malformasyon gözlenmemiştir. Gebe hayvanlara uygulanan diğer dopamin antagonistleri, yavruların öğrenme ve motor gelişimi üzerinde olumsuz etkilere yol açmıştır.



Paliperidon palmitat ve paliperidon genotoksik etki sergilememiştir. Sıçanlar ve farelerde risperidon ile yapılan oral karsinojenisite çalışmalarında, hipofiz bezi adenomları (farelerde), endokrin pankreas adenomları (sıçanlarda) ve meme bezi adenomlarında (her iki türde de) artışlar görülmüştür. İntramüsküler olarak enjekte edilen paliperidon palmitatın karsinojenik potansiyeli sıçanlarda değerlendirilmiştir. Dişi sıçanlarda, ayda 10, 30 ve 60 mg/kg dozlarda meme bezi adenokarsinomlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana gelmiştir. Erkek sıçanlarda ise, maksimum tavsiye edilen insan dozunun (1000 mg) 0,3 ve 0,6 katı olan ayda 30 ve 60 mg/kg dozlarda meme bezi adenomları ve karsinomlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bu tümörler uzun süren dopamin D2-antagonizması ve hiperprolaktinemi ile ilgili olabilir. Kemirgenlerde görülen bu tümör bulgularının insanlara yönelik risk ile ilişkisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 20
Polietilen glikol 4000
Sitrik asit monohidrat
Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Yatay konumda taşınmalı ve saklanmalıdır. Uygun konumlandırma için ürün kutusu üzerindeki oklara bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir piston tıpası, piston çubuğu, geri kaçış kilidi ve ince duvarlı 20G 1,5 inç (0,9 mm × 38 mm) emniyetli iğneli başlık ucundan (bromobutil kauçuk) oluşan kullanıma hazır enjektörde (siklik-olefin-kopolimer) 5 mL süspansiyon.

Ambalaj boyutları:

Ambalaj 1 adet kullanıma hazır enjektör ve 1 adet iğne içerir

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu ürün, yüksek düzey konsantre ürünün yeniden süspanse edilebilme özelliğini iyileştirmek ve iğnenin tıkanmasını önlemek için yatay konumda taşınmalı ve saklanmalıdır.



Enjektörü en az 15 saniye çok hızlı bir şekilde çalkalayınız, biraz dinleniniz ve ardından tekrar 15 saniye çalkalayınız. Süspansiyon, enjeksiyon öncesinde görsel olarak incelenmelidir. Ürün, iyice karıştırıldığında tekdüze, yoğun ve süt beyazıdır. BYANNLI'nin kullanım ve işleme kılavuzlarının tümü kullanma talimatında verilmiştir (bkz. *Sağlık profesyonellerine yönelik bilgiler*).

Kullanılmamış olan tıbbi ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.



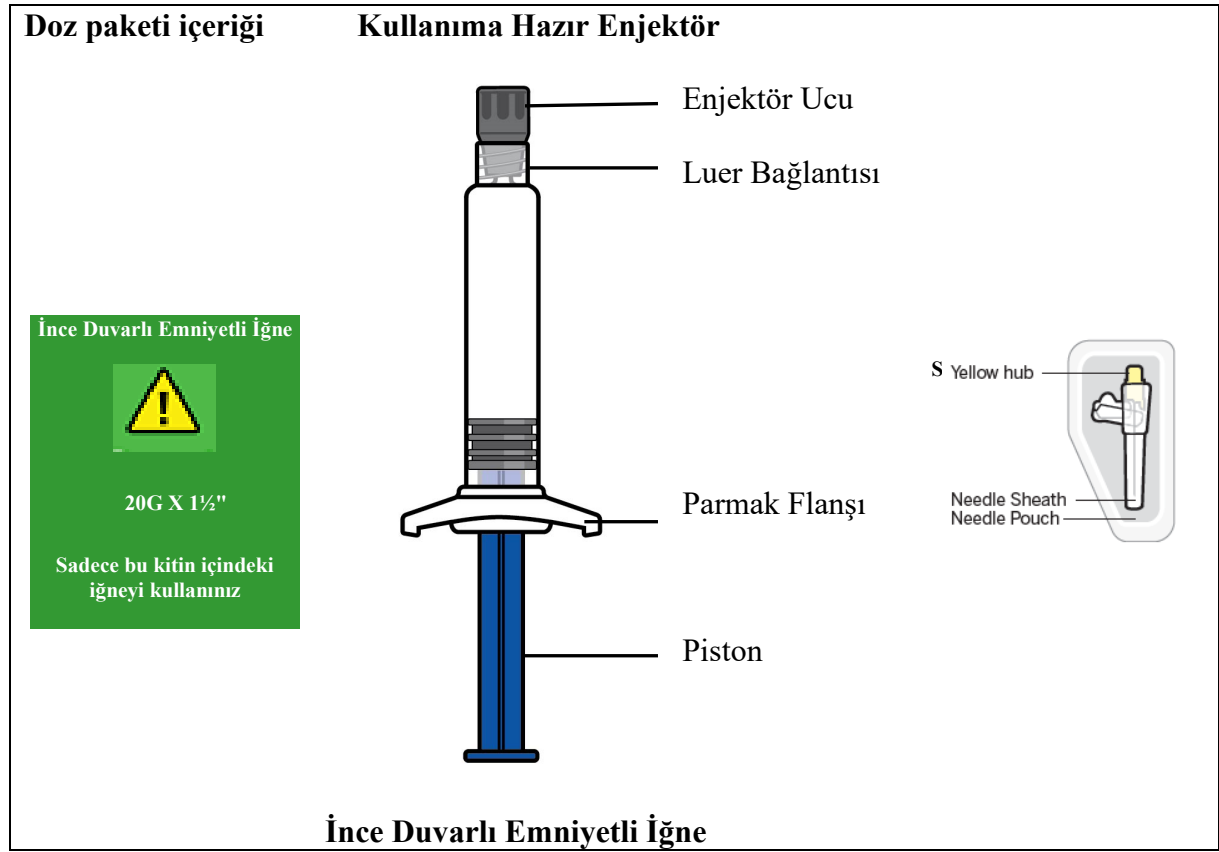
Sağlık profesyonellerine yönelik bilgiler

Aşağıdaki bilgiler yalnızca sağlık mesleği mensuplarına yöneliktir ve sağlık mesleği mensupları bu bilgileri tüm reçeteleme bilgileriyle (Kısa Ürün Bilgisi) birlikte okumalıdır.

Önemli güvenlik özeti

	Enjektörü, enjektör ucu yukarıya bakacak şekilde en az 15 saniye süreyle ÇOK HIZLI çalkalayınız, biraz dinleniniz ve ardından tekrar 15 saniye süreyle çalkalayınız.
Taşıma ve saklama 	Kutunun yatay konumda taşınması ve saklanması, bu yüksek düzey konsantre ürünün yeniden süspanse edilebilme özelliğini iyileştirir.
Hazırlama	BYANNLI'nin (6 aylık paliperidon palmitat uzun salımlı enjeksiyon süspansiyonu), 1 aylık paliperidon palmitat uzun salımlı enjeksiyon süspansiyonundan daha uzun süre ve daha hızlı çalkalanması gerekmektedir. BYANNLI sağlık profesyoneli tarafından tek enjeksiyon olarak uygulanmalıdır. -Dozu çoklu enjeksiyonlara bölmeyiniz. BYANNLI yalnızca gluteal intramüsküler yoldan kullanıma yöneliktir. -Kan damarının içerisine enjekte etmemeye özen göstererek, kasın içerisine yavaşça enjekte ediniz.
Dozlama	BYANNLI 6 ayda bir kez uygulanmalıdır.
İnce Duvarlı Emniyetli İğne Seçimi	Sadece kitin içerisinde yer alan ince duvarlı emniyetli iğnelerinin (1½ inç, 20 gauge 0,9 mm x 38 mm) kullanılması önemlidir. Bunlar sadece BYANNLI ile kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

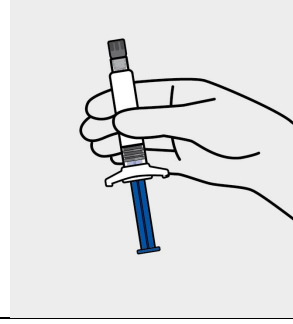




1. Enjeksiyon için hazırlanınız.

Bu yüksek düzey konsantre ürün yeniden süspanse etmek için özel adımlar gerektirir.

Enjektörü, her zaman ucu yukarı bakacak şekilde tutunuz.

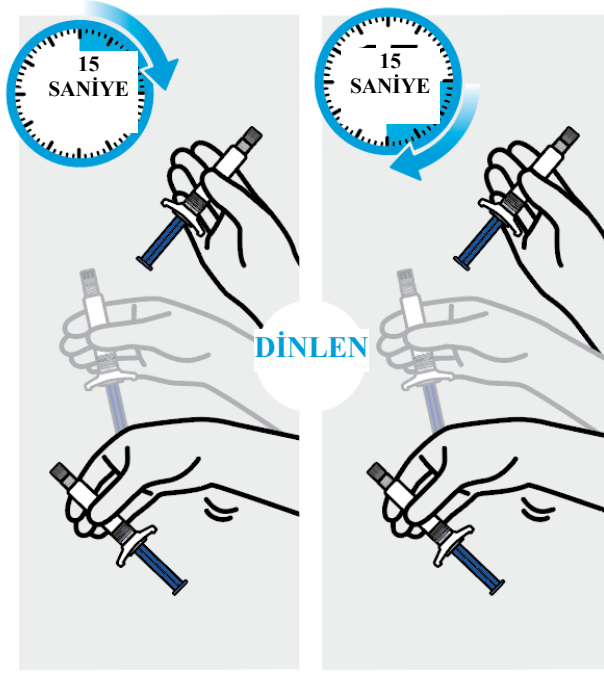


Tam olarak resüspanse olabilmesi için enjektörü:

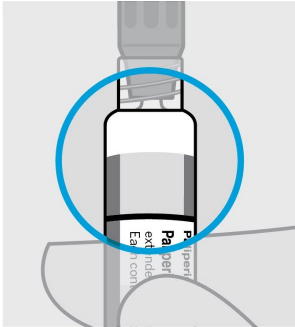
- ÇOK HIZLI yukarı ve aşağı hareketler ile ve
- Gevşek bilek hareketleriyle çalkalayınız

Enjektörü en az 15 saniye süreyle ÇOK HIZLI çalkalayınız, biraz dinleniniz ve ardından 15 saniye süreyle tekrar çalkalayınız.

Enjeksiyondan önce 5 dakikadan daha fazla süre geçerse, ilacı tekrar süspanse etmek için şırınganın uç kapağı yukarı doğru bakacak şekilde ÇOK HIZLI bir şekilde en az 30 saniye süreyle tekrar çalkalayınız.



Süspansiyon katı ürün için kontrol edilir.



İyi karışmış



İyi karışmamış



DURUN

- Enjektörün yan taraflarında ve üst kısmında katı ürün
- Eşit olmayan karışım
- İnce sıvı

- Tekdüze, yoğun ve süt beyazı

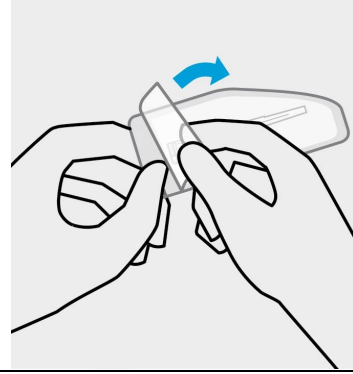


- Küçük hava kabarcıklarının görülmesi de normaldir.

Ürün tıkanabilir. Enjektörü, enjektör ucu yukarıya bakacak şekilde en az 15 saniye süreyle ÇOK HIZLI çalkalayınız, dinleniniz ve ardından 15 saniye süreyle tekrar çalkalayınız.

İğne poşetini açınız

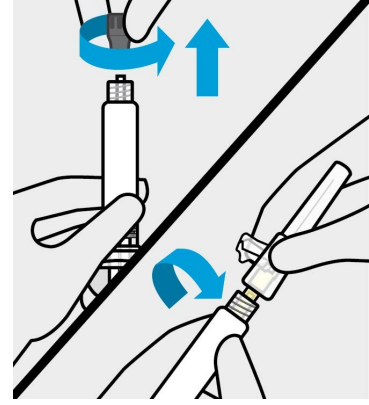
Poşet kapağını çıkartınız.
Poşeti iğne içindeyken temiz bir yüzeye yerleştiriniz.



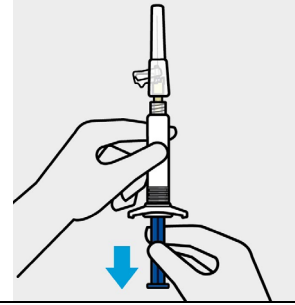
Enjektör ucunu çıkartınız ve iğneyi takınız

1. Enjektörü, ucu yukarı bakacak şekilde tutunuz.
2. Başlığı çeviriniz ve çekerek çıkartınız.
3. İğne göbeğinin çatlamasını veya hasar görmesini önlemek için emniyet iğnesini hafif bir döndürme hareketi kullanarak şırıngaya takın. Uygulamadan önce daima hasar veya sızıntı belirtileri olup olmadığını kontrol edin.

Sadece kitin içerisindeki iğneyi kullanınız.

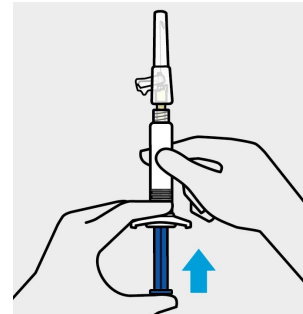


1. Pistonu geri çekiniz.
2. Enjektörü dik tutunuz.
3. Enjektör ucunu katı ürünlerden temizlemek için pistonu nazıkçe geri çekiniz. Bu, enjeksiyon sırasında pistonu basmayı kolaylaştırır.



Hava kabarcıklarını giderin

İğne ucundan sıvı damlası çıkana kadar pistonu dikkatlice bastırınız.



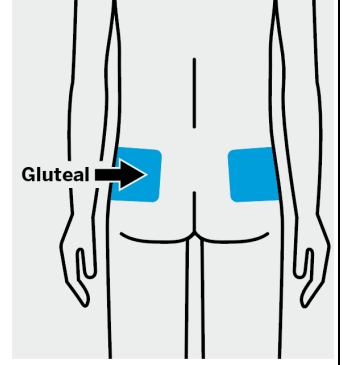
2. Enjektörün tüm içeriğini yavaşça enjekte ediniz ve doğrulayınız.

Bir üst-dış kadranda gluteal enjeksiyon bölgesi seçiniz ve bölgeyi temizleyiniz.

Diğer yollardan **uygulamayınız**.

Enjeksiyon bölgesini alkolü bezle siliniz ve kurumasını bekleyiniz.

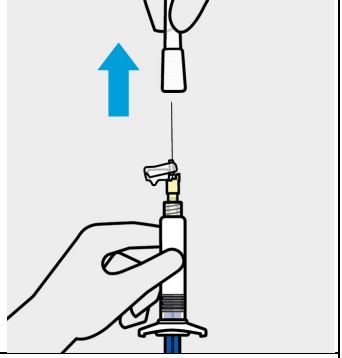
Enjeksiyon bölgesini temizledikten sonra bölgeye **dokunmayınız**, hava vermeyiniz veya üflemeyiniz.



İğne kılıfını çıkartınız.

İğne kılıfını iğneden dik olarak çekip çıkartınız.

İğnenin enjektörde gevşemesine neden olabileceği için kılıfı **bükmez**.



Yavaşça enjekte ediniz ve doğrulayınız.

Yavaş ve sürekli basınç uygulayarak pistonu **tamamen** bastırınız. Bu yaklaşık 30-60 saniye sürmelidir.

Direnç hissederseniz pistonu bastırmaya devam ediniz.

Bu normaldir.

İğne kas içindeyken, şırınga içeriğinin tamamının enjekte edildiğini teyit ediniz.



İğneyi kastan çıkartınız.

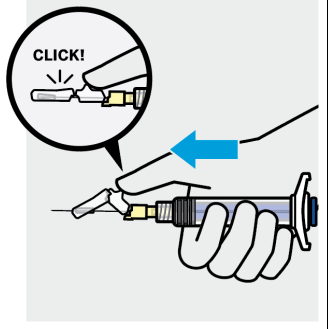


3. Enjeksiyondan sonra

Emniyetli iğne

Enjeksiyonu tamamladıktan sonra, başparmağınızı veya düz bir yüzeyi kullanarak iğnenin emniyet mekanizmasına oturduğundan emin olunuz.

İğne, “çıt” sesi geldiğinde yerine oturmuş olur.



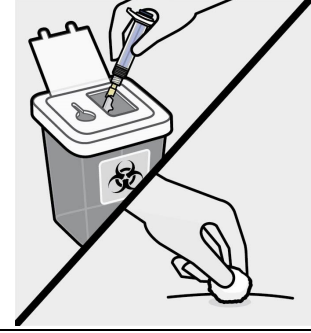
Düzgünce bertaraf ediniz ve enjeksiyon bölgesi kontrol ediniz.

Enjektörü onaylanmış bir keskin ve delici alet kabında bertaraf ediniz.

Enjeksiyon bölgesinde az miktarda kan veya sıvı olabilir. Kanama durana kadar top pamuk veya gazlı bez ile cildin üzerine bastırınız.

Enjeksiyon bölgesini ovalamayınız.

Gerekirse enjeksiyon bölgesini bir bandaj ile kapatınız.



7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSATI NUMARASI/NUMARALARI

2024/432

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.11.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

