

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BYANNLI 700 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada  
BYANNLI 1 000 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### 700 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Cada jeringa precargada contiene 1 092 mg de palmitato de paliperidona, equivalentes a 700 mg de paliperidona.

### 1 000 mg suspensión inyectable de liberación prolongada

Cada jeringa precargada contiene 1 560 mg de palmitato de paliperidona, equivalentes a 1 000 mg de paliperidona.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable de liberación prolongada (inyectable).

La suspensión es de color blanco o blanquecino. La suspensión tiene un pH neutro (aproximadamente 7,0).

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

BYANNLI, inyección semestral, está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos clínicamente estables con las formulaciones inyectables mensuales o trimestrales de palmitato de paliperidona (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

Los pacientes que están adecuadamente tratados con una inyección mensual de palmitato de paliperidona en dosis de 100 mg o 150 mg (preferiblemente durante cuatro meses o más) o con una inyección trimestral de palmitato de paliperidona en dosis de 350 mg o 525 mg (durante al menos un ciclo de inyección de tres meses) y no requieren ajuste de dosis se pueden cambiar a la inyección semestral de palmitato de paliperidona.

#### *BYANNLI para pacientes adecuadamente tratados con una inyección mensual de palmitato de paliperidona*

BYANNLI debe ser iniciado en sustitución de la siguiente dosis programada de la inyección mensual de palmitato de paliperidona ( $\pm$  7 días). Para establecer una dosis de mantenimiento adecuada, se recomienda que las dos últimas dosis de la inyección mensual de palmitato de paliperidona tengan la misma concentración antes de comenzar con BYANNLI. La dosis de BYANNLI se debe basar en la dosis previa de palmitato de paliperidona inyectable mensual que se indica en la tabla siguiente:

**Transición a BYANLI de pacientes tratados adecuadamente con una inyección mensual de palmitato de paliperidona**

Si la última dosis de paliperidona inyectable mensual es de	BYANLI se iniciará en la dosis siguiente*
100 mg	700 mg
150 mg	1 000 mg

\* No se han estudiado las dosis de BYANLI equivalentes a las dosis de 25 mg, 50 mg o 75 mg de la inyección mensual de palmitato de paliperidona.

*BYANLI para pacientes adecuadamente tratados con una inyección trimestral de palmitato de paliperidona*

BYANLI debe ser iniciado en sustitución de la siguiente dosis programada de la inyección trimestral de palmitato de paliperidona ( $\pm$  14 días). La dosis de BYANLI se debe basar en la dosis previa de palmitato de paliperidona inyectable trimestral que se indica en la tabla siguiente:

**Transición a BYANLI de pacientes tratados adecuadamente con una inyección trimestral de palmitato de paliperidona**

Si la última dosis de paliperidona inyectable trimestral es de	BYANLI se iniciará en la dosis siguiente*
350 mg	700 mg
525 mg	1 000 mg

\* No se han estudiado las dosis de BYANLI equivalentes a las dosis de 175 mg o 263 mg de la inyección trimestral de palmitato de paliperidona.

Después de la dosis inicial de BYANLI, este medicamento se administrará una vez cada 6 meses. Si fuera necesario, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 2 semanas antes o hasta 3 semanas después del momento programado de 6 meses (ver también la sección *Dosis omitidas*).

Si es necesario, se puede ajustar la dosis de BYANLI cada 6 meses entre las diferentes dosis de 700 mg y 1 000 mg, en función de la tolerabilidad del paciente y/o de la eficacia. Debido a la acción prolongada de BYANLI la respuesta del paciente al ajuste de la dosis puede no ser evidente hasta que han transcurrido varios meses (ver sección 5.2). Si el paciente sigue presentando síntomas, se le tratará conforme a la práctica clínica.

*Cambio desde otros medicamentos antipsicóticos*

No se debe cambiar a los pacientes directamente desde otros antipsicóticos dado que el tratamiento con BYANLI solo se debe iniciar después de que el paciente esté estabilizado con productos inyectables de palmitato de paliperidona administrados trimestralmente o mensualmente.

*Cambio desde BYANLI a otros medicamentos antipsicóticos*

Si se suspende la administración de BYANLI, se deben tener en cuenta sus características de liberación prolongada.

*Transición desde BYANLI a una inyección mensual de palmitato de paliperidona*

Al realizar la transición desde BYANLI a una inyección mensual de palmitato de paliperidona, la inyección mensual debe administrarse en el momento de la siguiente dosis programada de BYANLI, como se indica en la tabla siguiente. No es necesaria la dosis de inicio según se describe en la ficha técnica de la inyección mensual de palmitato de paliperidona. La inyección mensual de palmitato de paliperidona se administrará una vez al mes tal como se describe en la ficha técnica de ese producto.

**Dosis de palmitato de paliperidona inyectable mensual en los pacientes que realizan la transición desde BYANLI**

Si la última dosis de BYANLI es de	Iniciar la inyección mensual de paliperidona 6 meses después, en la dosis siguiente
700 mg	100 mg
1 000 mg	150 mg

### *Transición desde BYANLI a una inyección trimestral de palmitato de paliperidona*

Al realizar la transición de los pacientes de BYANLI a una inyección trimestral de palmitato de paliperidona, la inyección trimestral debe administrarse en el momento de la siguiente dosis programada de BYANLI, como se indica en la tabla siguiente. No es necesaria la pauta posológica de inicio según se describe en la ficha técnica de la inyección trimestral de palmitato de paliperidona. La inyección trimestral de palmitato de paliperidona se administrará una vez cada 3 meses tal como se describe en la ficha técnica de ese producto.

#### **Dosis de palmitato de paliperidona inyectable trimestral en los pacientes que realizan la transición desde BYANLI**

Si la última dosis de BYANLI es de	Iniciar la inyección trimestral de paliperidona 6 meses después, en la dosis siguiente
700 mg	350 mg
1 000 mg	525 mg

### *Transición desde BYANLI a los comprimidos diarios de liberación prolongada de paliperidona oral*

Al realizar la transición de los pacientes desde BYANLI a los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada, se debe iniciar la administración diaria de los comprimidos 6 meses después de la última dosis de BYANLI y se debe continuar el tratamiento con los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada según se describe en la tabla siguiente. Los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de BYANLI pueden obtener una exposición similar a la paliperidona con los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada, de acuerdo con las siguientes pautas posológicas de conversión:

#### **Dosis de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada para pacientes que realizan la transición desde BYANLI\***

Si la última dosis de BYANLI es de	Meses después de la última dosis de BYANLI		
	6 meses a 9 meses	Más de 9 meses a 12 meses	Más de 12 meses
	Dosis diaria de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1 000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

\* Todas las dosis de los comprimidos diarios de paliperidona de liberación prolongada se deben adaptar al paciente de forma individualizada, teniendo en cuenta variables como los motivos de la transición, la respuesta al tratamiento previo con paliperidona, la gravedad de los síntomas psicóticos y/o la tendencia a presentar efectos adversos.

### Dosis omitidas

#### *Margen de administración*

BYANLI se debe inyectar una vez cada 6 meses. Para no omitir una dosis de BYANLI se puede administrar a los pacientes la inyección hasta 2 semanas antes o hasta 3 semanas después del momento programado a los 6 meses.

#### **Dosis omitidas**

<b>Si se ha omitido la dosis programada y el tiempo transcurrido desde la última inyección es</b>	<b>Medida</b>
hasta 6 meses y 3 semanas	Se administrará la inyección de BYANLI lo antes posible y a continuación se reanudará el calendario de inyecciones semestrales.
> 6 meses y 3 semanas hasta < 8 meses	La inyección de BYANLI no debe administrarse. Se seguirá la pauta de reanudación recomendada con palmitato de paliperidona inyectable mensual como se indica en la tabla siguiente.

≥ 8 meses a ≤ 11 meses	La inyección de BYANNLI no debe administrarse. Se seguirá la pauta de reanudación recomendada con palmitato de paliperidona inyectable mensual como se indica en la tabla siguiente.
> 11 meses	La inyección de BYANNLI no debe administrarse. Se reanudará el tratamiento con palmitato de paliperidona inyectable mensual según se describe en la ficha técnica del producto. Se podrá reanudar la administración de BYANNLI después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con la formulación inyectable mensual de palmitato de paliperidona preferiblemente durante cuatro meses o más.

<b>Pauta recomendada de reanudación del tratamiento después de &gt; 6 meses y 3 semanas hasta &lt; 8 meses de interrupción de BYANNLI</b>		
Si la última dosis de BYANNLI fue de	Se administrará palmitato de paliperidona inyectable mensual (en el deltoides <sup>a</sup> )	A continuación se administrará BYANNLI (en el glúteo)
	Día 1	1 mes después del Día 1
700 mg	100 mg	700 mg
1 000 mg	150 mg	1 000 mg

<b>Pauta recomendada de reanudación del tratamiento después de ≥ 8 meses a ≤ 11 meses de interrupción de BYANNLI</b>			
Si la última dosis de BYANNLI fue de	Se administrará palmitato de paliperidona inyectable mensual (en el deltoides <sup>a</sup> )		A continuación se administrará BYANNLI (en el glúteo)
	Día 1	Día 8	1 mes después del Día 8
700 mg	100 mg	100 mg	700 mg
1 000 mg	100 mg	100 mg	1 000 mg

<sup>a</sup> Ver la *Información destinada a profesionales sanitarios* para el producto inyectable de palmitato de paliperidona mensual donde se describe la selección de la aguja para inyección en el deltoides en función del peso corporal.

## Poblaciones especiales

### *Población de edad avanzada*

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad en la población mayor de 65 años.

En general, la dosis de BYANNLI recomendada en pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los adultos más jóvenes con función renal normal. Dado que los pacientes de edad avanzada pueden presentar una reducción de la función renal, ver debajo en *Insuficiencia renal* las recomendaciones de dosificación para pacientes con insuficiencia renal.

### *Insuficiencia renal*

Aunque BYANNLI no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de paliperidona administrada por vía oral aumentan en este tipo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 a ≤ 80 ml/min) estabilizados con 100 mg de palmitato de paliperidona inyectable mensual o 350 mg de palmitato de paliperidona inyectable trimestral pueden realizar la transición a BYANNLI únicamente con la dosis de 700 mg. No se recomienda la dosis de 1 000 mg de BYANNLI en pacientes con insuficiencia renal leve.

No se recomienda utilizar BYANLI en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina de < 50 ml/min).

#### *Insuficiencia hepática*

No se ha estudiado el uso de BYANLI en pacientes con insuficiencia hepática. Según la experiencia con la paliperidona oral, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La paliperidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BYANLI en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

BYANLI se administra por vía intramuscular en la región glútea únicamente. No se debe administrar por ninguna otra vía. Cada inyección se administrará solo por un profesional sanitario, que administrará la dosis completa en una sola inyección. Se debe inyectar lenta y profundamente en el cuadrante superior externo del glúteo. Si aparecen molestias en el lugar de inyección, se considerará la alternancia de los dos glúteos en sucesivas inyecciones (ver sección 4.8).

La aguja para la administración de BYANLI es una aguja de pared fina de 1½ pulgadas, calibre 20 (0,9 mm × 38 mm), independientemente del peso corporal del paciente. BYANLI se debe administrar usando únicamente las agujas de pared fina que se facilitan en el envase de BYANLI. Para la administración de BYANLI no se utilizarán las agujas que se facilitan en el envase de palmitato de paliperidona inyectable trimestral o mensual ni otras agujas comercialmente disponibles (ver *Información destinada a profesionales sanitarios*).

Se inspeccionará visualmente el contenido de la jeringa precargada para descartar la presencia de cuerpos extraños o decoloración antes de la administración. Este producto está altamente concentrado y requiere pasos específicos para garantizar una completa resuspensión.

Es importante **agitar la jeringa con el capuchón dirigido hacia arriba** con un movimiento **muy rápido** arriba y abajo y la muñeca relajada **durante al menos 15 segundos. Deje reposar un momento y vuelva a agitar** de la misma manera, con un movimiento **muy rápido** arriba y abajo y la muñeca relajada **15 segundos más** para resuspender el medicamento. **Proceda a inyectar BYANLI de inmediato.** Si transcurren más de cinco minutos antes de administrar la inyección, vuelva a agitar la jeringa del modo antes indicado para resuspender el medicamento (ver *Información destinada a profesionales sanitarios*).

#### *Administración incompleta*

BYANLI es un producto altamente concentrado que requiere pasos específicos para garantizar una resuspensión completa y evitar que la aguja se obstruya durante la inyección. Una agitación adecuada puede reducir la probabilidad de una administración incompleta de la inyección. Si la caja se transporta y conserva en posición horizontal, la resuspensión de este producto altamente concentrado será más eficiente. Siga los detalles de la *Información destinada a profesionales sanitarios* para evitar inyecciones incompletas.

Sin embargo, si la dosis inyectada ha sido incompleta, la dosis restante de la jeringa no se debe reinyectar y no se debe administrar otra dosis dada la dificultad de calcular la proporción de la dosis que se administró realmente. Se vigilará estrechamente al paciente y se controlará clínicamente de forma apropiada hasta la siguiente inyección semestral programada de BYANLI.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a la risperidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Uso en estados psicóticos graves o de agitación aguda

No se debe utilizar BYANNLI para controlar estados psicóticos graves o de agitación aguda en los que es necesario un control inmediato de los síntomas.

##### Intervalo QT

Se debe tener precaución al prescribir paliperidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con antecedentes familiares de prolongación del QT y cuando se usa a la vez que otros medicamentos que se espera que prolonguen el intervalo QT.

##### Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se han notificado casos de SNM con paliperidona, que se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la consciencia y elevación de la creatina cinasa sérica. Otros signos clínicos pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente presenta signos o síntomas indicativos de SNM, se suspenderá la paliperidona. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de BYANNLI.

##### Discinesia tardía/síntomas extrapiramidales

Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina se han asociado con la inducción de discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la posibilidad de suspender la administración de todos los antipsicóticos, incluida la paliperidona. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de BYANNLI.

Se requiere precaución en pacientes que reciben tanto psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) como paliperidona de forma concomitante, ya que pueden aparecer síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se recomienda la retirada gradual del tratamiento estimulante (ver sección 4.5).

##### Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han notificado acontecimientos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis en relación con la paliperidona. Los pacientes con antecedentes de recuento de glóbulos blancos bajo clínicamente relevante o de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos se deben someter a vigilancia estrecha durante los primeros meses de tratamiento y se considerará la suspensión de BYANNLI ante el primer signo de leucopenia clínicamente relevante sin que intervengan otros factores causantes. A los pacientes con neutropenia clínicamente relevante se les monitorizará estrechamente a fin de detectar la aparición de fiebre u otros síntomas o signos de infección y, si se presentan estos síntomas, se administrará un tratamiento rápidamente. A los pacientes con neutropenia grave (recuento total de neutrófilos  $< 1 \times 10^9/l$ ) se les retirará la administración de BYANNLI y se les hará un seguimiento de los niveles de glóbulos blancos hasta su recuperación. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de BYANNLI.

##### Reacciones de hipersensibilidad

Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad incluso en pacientes que previamente han tolerado la risperidona oral o la paliperidona oral (ver sección 4.8).

### Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se han notificado hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de una diabetes preexistente, incluso coma diabético y cetoacidosis, con el uso de paliperidona. Se recomienda una vigilancia clínica adecuada, conforme a la práctica antipsicótica habitual. En los pacientes tratados con BYANNLI se vigilará la aparición de síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y astenia) y los pacientes con diabetes mellitus deben ser monitorizados regularmente de un empeoramiento del control de la glucosa.

### Cambio de peso corporal

Se han notificado casos de cambio significativo de peso relacionados con el uso de BYANNLI. El peso debe ser controlado con regularidad (ver sección 4.8).

### Uso en pacientes con tumores dependientes de la prolactina

Los estudios de cultivo de tejidos indican que la prolactina puede estimular el crecimiento celular en tumores de mama humanos. Aunque hasta ahora no se ha demostrado una asociación clara con la administración de antipsicóticos en los estudios clínicos y epidemiológicos, se recomienda precaución en pacientes que tengan antecedentes clínicos relevantes. La paliperidona se debe utilizar con precaución en los pacientes con un tumor preexistente que pueda ser dependiente de la prolactina.

### Hipotensión ortostática

La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes, debido a su actividad bloqueante alfa-adrenérgica. BYANNLI se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto o isquemia de miocardio, anomalías de la conducción), enfermedades cerebrovasculares o trastornos que predispongan al paciente a la hipotensión (p. ej., deshidratación e hipovolemia).

### Convulsiones

BYANNLI se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que puedan reducir el umbral convulsivo.

### Insuficiencia renal

Las concentraciones plasmáticas de paliperidona son más elevadas en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  ml/min a  $\leq 80$  ml/min) estabilizados con palmitato de paliperidona inyectable mensual o con palmitato de paliperidona inyectable trimestral pueden realizar la transición a BYANNLI (ver sección 4.2). No se recomienda la dosis de 1 000 mg de BYANNLI en pacientes con insuficiencia renal leve. No se recomienda utilizar BYANNLI en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2).

### Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se recomienda precaución si se utiliza paliperidona en estos pacientes.

### Pacientes de edad avanzada con demencia

BYANNLI no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. No se recomienda la administración de BYANNLI a pacientes de edad avanzada con demencia, debido al riesgo aumentado de mortalidad global y de reacciones adversas cerebrovasculares.



La experiencia obtenida con la risperidona que se describe a continuación se considera aplicable también a la paliperidona.

#### *Mortalidad global*

En un metaanálisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con otros antipsicóticos atípicos, como risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina, tuvieron un aumento del riesgo de mortalidad en comparación con el placebo. En los tratados con risperidona, la mortalidad fue del 4 % en comparación con el 3,1 % de los pacientes que recibieron placebo.

#### *Reacciones adversas cerebrovasculares*

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en los que los pacientes con demencia recibieron tratamiento con algunos antipsicóticos atípicos como risperidona, aripiprazol y olanzapina se ha observado que el riesgo de reacciones adversas cerebrovasculares se multiplica por 3 aproximadamente. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo.

#### Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy (DCL)

Los médicos deben sopesar los riesgos y beneficios de prescribir BYANLI a pacientes con enfermedad de Parkinson o con DCL, porque ambos grupos tienen un mayor riesgo de SNM y una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de este aumento de la sensibilidad pueden incluir confusión, embotamiento, inestabilidad postural y caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

#### Priapismo

Se ha notificado que los medicamentos antipsicóticos (entre ellos la paliperidona) con efectos de bloqueo alfa adrenérgico inducen priapismo. Se indicará al paciente que solicite asistencia médica urgente si el priapismo no se ha resuelto en el transcurso de 4 horas.

#### Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los antipsicóticos la alteración de la capacidad del organismo de reducir la temperatura corporal central. Se recomienda tomar las medidas oportunas cuando se prescriba BYANLI a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicio intenso, exposición a calor extremo, tratamiento concomitante con medicamentos de actividad anticolinérgica o deshidratación.

#### Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de TEV con el uso de antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo añadido de TEV, se identificarán todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y en el transcurso del tratamiento con BYANLI y se adoptarán medidas preventivas.

#### Efecto antiemético

En los estudios preclínicos con paliperidona se observó un efecto antiemético. Si se produce este efecto en los seres humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de la sobredosis de determinados medicamentos o de trastornos como la obstrucción intestinal, el síndrome de Reye y los tumores cerebrales.

#### Administración

Se debe tener cuidado para evitar la inyección involuntaria de BYANLI en un vaso sanguíneo.

### Síndrome del iris flácido intraoperatorio (SIFI)

Se ha observado SIFI durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa 1a-adrenérgico, como BYANNLI (ver sección 4.8).

El SIFI puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. El oftalmólogo debe ser informado del uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa 1a-adrenérgico antes de la cirugía. El beneficio potencial de la interrupción del tratamiento con bloqueantes alfa 1 antes de la cirugía de cataratas no ha sido establecido y debe ser sopesado frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico.

### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se recomienda precaución al prescribir BYANNLI con medicamentos que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de la clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) y antiarrítmicos de la clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, antibióticos (por ejemplo, fluoroquinolonas), algunos antipsicóticos y algunos antipalúdicos (por ejemplo, mefloquina). Esta lista es indicativa y no exhaustiva.

### Posibilidad de que BYANNLI afecte a otros medicamentos

No se espera que la paliperidona produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P-450.

Dado que la paliperidona actúa principalmente sobre el sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.8), se debe usar con precaución la combinación de BYANNLI con otros medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central, como los ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, los hipnóticos, los opiáceos, etc. o el alcohol.

La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros agonistas de la dopamina. Si se considera necesario administrar esta combinación, sobre todo para la enfermedad de Parkinson terminal, se prescribirá la dosis mínima eficaz de cada tratamiento.

Debido a su capacidad de inducir hipotensión ortostática (ver sección 4.4), es posible observar un efecto aditivo cuando se administra BYANNLI con otros medicamentos que tienen esta capacidad, como otros antipsicóticos o los antidepresivos tricíclicos.

Se recomienda precaución al combinar la paliperidona con otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (por ejemplo, fenotiacinas o butirofenonas, antidepresivos tricíclicos o ISRS, tramadol, mefloquina, etc.).

La administración concomitante de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en el estado estacionario (12 mg una vez al día) con comprimidos de liberación prolongada de valproato sódico (de 500 mg a 2 000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en el estado estacionario del valproato.

No se han realizado estudios de interacciones entre BYANNLI y el litio; sin embargo, no es probable que se produzca una interacción farmacocinética.

## Posibilidad de que otros medicamentos afecten a BYANCLI

Los estudios *in vitro* indican que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden tener una intervención mínima en el metabolismo de la paliperidona, pero no hay indicios *in vitro* ni *in vivo* de que esas isoenzimas desempeñen un papel importante en el metabolismo de la paliperidona. La administración conjunta de paliperidona oral con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la paliperidona.

La administración conjunta de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día con carbamazepina 200 mg dos veces al día produjo una reducción de aproximadamente un 37 % de los valores medios de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC en estado estacionario de la paliperidona. Esta disminución se debe, en gran parte, a un aumento del 35 % de la depuración renal de paliperidona, probablemente como consecuencia de la inducción de la gp-P renal por carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad de principio activo excretado inalterado en la orina sugiere que hubo un efecto mínimo sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de paliperidona durante la administración concomitante de carbamazepina. Con dosis más altas de carbamazepina podrían aparecer disminuciones mayores de las concentraciones plasmáticas de paliperidona. Al iniciar el tratamiento con carbamazepina se debe revisar, y aumentar si es necesario, la dosis de BYANCLI. Por el contrario, al suspender el uso de carbamazepina se debe volver a evaluar la dosis de BYANCLI y reducirla en caso necesario. Se tendrá en cuenta la acción prolongada de BYANCLI.

La administración concomitante de una dosis única oral de paliperidona en forma de comprimidos de liberación prolongada de 12 mg con comprimidos de liberación prolongada de valproato sódico (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) produjo un incremento de aproximadamente el 50 % en los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC de la paliperidona, probablemente debido al aumento de la absorción oral. Dado que no se han observado efectos sobre el aclaramiento sistémico, no es previsible una interacción clínicamente relevante entre los comprimidos de liberación prolongada de valproato sódico y la inyección intramuscular de BYANCLI en el glúteo. No se ha estudiado esta interacción con BYANCLI.

## Uso concomitante de BYANCLI con risperidona o paliperidona oral

Debido a que la paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando BYANCLI sea administrado de forma conjunta con risperidona o con paliperidona oral durante períodos prolongados de tiempo. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de BYANCLI con otros antipsicóticos son limitados.

## Uso concomitante de BYANCLI y psicoestimulantes

El uso combinado de psicoestimulantes (p. ej., metilfenidato) y paliperidona puede provocar síntomas extrapiramidales al cambiar uno o ambos tratamientos (ver sección 4.4).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

Se espera que la exposición plasmática a paliperidona después de una dosis única de BYANCLI permanezca hasta 4 años (ver sección 5.2). Esto se debe tener en cuenta al iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, considerando un posible futuro embarazo o lactancia. BYANCLI solo se debe usar en mujeres que planean quedarse embarazadas si es claramente necesario.

### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de paliperidona durante el embarazo. El palmitato de paliperidona en inyección intramuscular y la paliperidona en administración oral no mostraron efectos teratogénicos en estudios realizados en animales, pero se observaron otros tipos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los neonatos expuestos a la paliperidona durante el tercer trimestre del

embarazo tienen riesgo de sufrir reacciones adversas después del parto, entre ellas síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia de intensidad y duración variables. Se han descrito casos de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos de la alimentación. En consecuencia, se recomienda una vigilancia estrecha del recién nacido.

Se ha detectado paliperidona en el plasma hasta 18 meses después de administrar una dosis única de palmitato de paliperidona inyectable trimestral. Se espera que la exposición plasmática a paliperidona después de una dosis única de BYANLI permanezca hasta 4 años (ver sección 5.2). La exposición materna a BYANLI antes y durante el embarazo podría provocar reacciones adversas en los recién nacidos. No se debe utilizar BYANLI durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

### Lactancia

La paliperidona se excreta por la leche materna en tal medida que es probable que se produzcan efectos en el lactante si se administra en dosis terapéuticas a mujeres lactantes. Puesto que se estima que una dosis única de BYANLI permanezca hasta 4 años en plasma (ver sección 5.2), los lactantes podrían estar en riesgo incluso si la administración de BYANLI es muy anterior a la lactancia. Los pacientes actualmente en tratamiento o que hayan sido tratados con BYANLI en los últimos 4 años, deben evitar la lactancia.

### Fertilidad

No se observaron efectos relevantes en estudios no clínicos.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de la paliperidona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada debido a sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y la visión, como sedación, somnolencia, síncope o visión borrosa (ver sección 4.8). Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta conocer su sensibilidad individual a BYANLI.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia, notificadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes en el ensayo clínico con control activo, aleatorizado, a doble ciego de BYANLI fueron infección de las vías respiratorias altas, reacción en el lugar de la inyección, aumento de peso, cefalea y parkinsonismo.

### Tabla de reacciones adversas

A continuación se recogen todas las reacciones adversas notificadas con paliperidona en función de la frecuencia estimada en los ensayos clínicos realizados con palmitato de paliperidona. Se aplican los siguientes términos y frecuencias: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ); *frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); *poco frecuentes* ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); *raras* ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); *muy raras* ( $< 1/10000$ ); y *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En función de su frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas				
	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida <sup>a</sup>
<b>Infecciones e infestaciones</b>		infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, gripe	neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio, sinusitis, cistitis, infección de oído, amigdalitis, onicomicosis, celulitis, absceso subcutáneo	infección ocular, acarodermatitis	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			disminución del recuento de glóbulos blancos, anemia	neutropenia, trombocitopenia, recuento de eosinófilos elevado	agranulocitosis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			hipersensibilidad		reacción anafiláctica
<b>Trastornos endocrinos</b>		hiperprolactinemia <sup>b</sup>		secreción inadecuada de hormona antidiurética, presencia de glucosa en orina	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		hiperglucemia, aumento de peso, pérdida de peso, apetito disminuido	diabetes mellitus <sup>d</sup> , hiperinsulinemia, apetito aumentado, anorexia, triglicéridos en sangre elevados, colesterol en sangre elevado	cetoacidosis diabética, hipoglucemia, polidipsia	intoxicación hídrica
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	insomnio <sup>e</sup>	agitación, depresión, ansiedad	trastorno del sueño, manía, líbido disminuida, nerviosismo, pesadillas	catatonia, estado confusional, sonambulismo, embotamiento afectivo, anorgasmia	trastorno de la alimentación relacionado con el sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		parkinsonismo <sup>c</sup> , acatisia <sup>c</sup> , sedación/somnolencia, distonía <sup>c</sup> , mareo, discinesia <sup>c</sup> , temblor, cefalea	discinesia tardía, síncope, hiperactividad psicomotora, mareo postural, alteración de la atención, disartria, disgeusia, hipoestesia, parestesia	síndrome neuroléptico maligno, isquemia cerebral, falta de respuesta a los estímulos, pérdida de consciencia, reducción del nivel de consciencia, convulsión <sup>e</sup> , trastorno del equilibrio, coordinación anormal, temblor cefálico en reposo	coma diabético
<b>Trastornos oculares</b>			visión borrosa, conjuntivitis, ojo seco	glaucoma, trastorno del movimiento ocular, rotación anormal de los ojos, fotofobia, lagrimeo aumentado, hiperemia ocular	síndrome del iris flácido (intraoperatorio)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			vértigo, acúfenos, dolor de oídos		

<b>Trastornos cardíacos</b>		taquicardia	bloqueo auriculoventricular, trastorno de conducción, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, síndrome de taquicardia postural ortostática, bradicardia, electrocardiograma anormal, palpitaciones	fibrilación auricular, arritmia sinusal	
<b>Trastornos vasculares</b>		hipertensión	hipotensión, hipotensión ortostática	embolia pulmonar, trombosis venosa, rubor	isquemia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		tos, congestión nasal	disnea, dolor faringolaríngeo, epistaxis	síndrome de apnea del sueño, congestión pulmonar, congestión del tracto respiratorio, estertores, sibilancia	hiperventilación, neumonía por aspiración, disfonía
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolor dental	molestia abdominal, gastroenteritis, disfagia, sequedad de boca, flatulencia	pancreatitis, obstrucción intestinal, edema lingual, incontinencia fecal, fecaloma, queilitis	íleo
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		niveles elevados de transaminasas	gamma glutamiltransferasa elevada, enzima hepática aumentada		ictericia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			urticaria, prurito, erupción, alopecia, eczema, piel seca, eritema, acné	erupción medicamentosa, hiperqueratosis, dermatitis seborreica, caspa	síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, decoloración de la piel
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		dolor musculoesquelético, dolor de espalda, artralgia	creatinfosfoquinasa en sangre elevada, espasmos musculares, rigidez articular, debilidad muscular	rabdomiólisis, hinchazón articular	postura anormal
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			incontinencia urinaria, polaquiuria, disuria	retención urinaria	
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>					síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		amenorrea	disfunción eréctil, trastorno de la eyaculación, trastorno menstrual <sup>e</sup> , ginecomastia, galactorrea, disfunción sexual, dolor de mama	priapismo, molestia en mama, congestión mamaria, aumento de tamaño de la mama, secreción vaginal	

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		pirexia, astenia, fatiga, reacción en la zona de inyección	edema facial, edema <sup>e</sup> , aumento de la temperatura corporal, alteraciones de la marcha, dolor torácico, molestia en el pecho, malestar general, induración	hipotermia, escalofríos, sed, síndrome de abstinencia de fármacos, absceso en la zona de inyección, celulitis en la zona de inyección, quiste en la zona de inyección, hematoma en la zona de inyección	temperatura corporal disminuida, necrosis en la zona de inyección, úlcera en la zona de inyección
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>			caída		

- <sup>a</sup> La frecuencia de estas reacciones adversas se clasifica como “no conocida” porque no se observaron en los ensayos clínicos con palmitato de paliperidona. Proceden de notificaciones espontáneas poscomercialización y la frecuencia no se puede determinar, o proceden de datos de ensayos clínicos con risperidona (cualquier formulación) o con paliperidona oral o de informes poscomercialización.
- <sup>b</sup> Ver el apartado “Hiperprolactinemia” a continuación.
- <sup>c</sup> Ver el apartado “Síntomas extrapiramidales” a continuación.
- <sup>d</sup> En los ensayos controlados con placebo, se notificó diabetes mellitus en un 0,32 % de los pacientes tratados con palmitato de paliperidona inyectable mensual comparado con un 0,39 % del grupo placebo. En general, la incidencia en todos los ensayos clínicos fue de un 0,65 % en todos los pacientes tratados con palmitato de paliperidona inyectable mensual.
- <sup>e</sup> **Insomnio incluye:** insomnio inicial, insomnio intermedio. **Convulsión incluye:** convulsión de gran mal. **Edema incluye:** edema generalizado, edema periférico, edema con fovea. **Trastorno menstrual incluye:** menstruación retrasada, menstruación irregular, oligomenorrea.

### Reacciones adversas observadas con las formulaciones de risperidona

La paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, de modo que los perfiles de reacciones adversas de estas sustancias (incluidas las formulaciones orales e inyectables) son relevantes entre sí.

### Descripción de algunas reacciones adversas

#### *Reacción anafiláctica*

Durante la experiencia poscomercialización, en raras ocasiones se han notificado casos de una reacción anafiláctica después de la inyección de palmitato de paliperidona mensual en pacientes que previamente han tolerado la risperidona oral o la paliperidona oral (ver sección 4.4).

#### *Reacciones en el lugar de la inyección*

En el ensayo clínico de BYANLI, el 10,7 % de los pacientes notificaron reacciones adversas en el lugar de inyección (el 4,5 % en pacientes tratados con el comparador, la formulación inyectable trimestral de palmitato de paliperidona). Ninguno de estos acontecimientos fue grave o motivó la suspensión del tratamiento. Según la clasificación clínica realizada por los investigadores, síntomas como induración, rubefacción e hinchazón no se presentaron o fueron leves en  $\geq 95$  % de las evaluaciones. El dolor en el lugar de inyección valorado por el paciente en una escala analógica visual era escaso, y su intensidad disminuía con el tiempo.

#### *Síntomas extrapiramidales (SEP)*

En el ensayo clínico de BYANLI, se notificaron acatisia, discinesia, distonía, parkinsonismo y temblor en el 3,6 %, 1,5 %, 0,6 %, 5,0 % y 0,2 % de los pacientes, respectivamente.

Los SEP incluyeron un análisis agrupado de los siguientes términos: parkinsonismo (incluye trastorno extrapiramidal, síntomas extrapiramidales, fenómeno “on-off”, enfermedad de Parkinson, crisis parkinsoniana, hipersecreción salival, rigidez musculoesquelética, parkinsonismo, babeo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia, hipoquinesia, facies en máscara, tirantez muscular, acinesia, rigidez de la

nuca, rigidez muscular, marcha parkinsoniana, reflejo glabellar anormal y temblor parkinsoniano en reposo), acatisia (incluye acatisia, inquietud, hiperquinesia y síndrome de piernas inquietas), discinesia (incluye discinesia, corea, trastorno del movimiento, sacudidas musculares, coreoatetosis, atetosis y mioclono), distonía (incluye distonía, espasmo cervical, emprostótonos, crisis oculógira, distonía oromandibular, risa sardónica, tetania, hipertonía, tortícolis, contracciones musculares involuntarias, contractura muscular, blefaroespasma, oculogiración, parálisis de la lengua, espasmo facial, laringespasmo, miotonía, opistótonos, espasmo orofaríngeo, pleurotótonos, espasmo lingual y trismus) y temblor (incluye temblor, temblor de acción).

#### *Cambios del peso corporal*

En el ensayo clínico de 12 meses de BYANNLI, el número de pacientes con un cambio porcentual de peso anormal desde el momento inicial hasta el momento final del estudio, analizados a doble ciego, se muestra en la tabla siguiente. El cambio medio global del peso desde el momento inicial hasta el momento final del estudio, analizados a doble ciego, fue de +0,10 kg para el grupo de BYANNLI y de +0,96 kg para el grupo de palmitato de paliperidona trimestral. En pacientes de 18 a 25 años se observó un cambio medio (DE) del peso de -0,65 (4,955) kg para el grupo de BYANNLI y de +4,33 (7,112) kg en el grupo de palmitato de paliperidona trimestral. En los pacientes con sobrepeso (IMC de 25 a < 30), se observó un cambio medio del peso de -0,53 kg en el grupo de BYANNLI y de +1,15 kg en el grupo de palmitato de paliperidona trimestral.

#### **Número de pacientes con un cambio porcentual de peso anormal desde el momento inicial hasta el momento final (doble ciego)**

Cambio porcentual de peso	PP3M <sup>1</sup> (N = 219)	BYANNLI (N = 473)
Disminución ≥ 7 %	15 (6,8 %)	43 (9,1 %)
Aumento ≥ 7 %	29 (13,2 %)	50 (10,6 %)

<sup>1</sup> PP3M: palmitato de paliperidona inyectable trimestral

#### *Hiperprolactinemia*

En el ensayo clínico de 12 meses de BYANNLI, el cambio medio (DE) en los niveles de prolactina con respecto al inicio de la fase doble ciego fue de -2,19 (13,61) µg/l para varones y de -4,83 (34,39) µg/l para mujeres en el grupo de palmitato de paliperidona semestral, y en el grupo de palmitato de paliperidona trimestral fue de 1,56 (19,08) µg/l para varones y de 9,03 (40,94) µg/l para mujeres. Durante la fase a doble ciego, 3 mujeres (4,3 %) del grupo del palmitato de paliperidona trimestral y 5 mujeres (3,3 %) del grupo del palmitato de paliperidona semestral presentaron amenorrea.

#### Efectos de clase

Con el uso de antipsicóticos pueden aparecer prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular), muerte súbita de causa desconocida, parada cardíaca y Torsade de pointes.

Se han notificado casos de TEV, entre ellos casos de embolia pulmonar y de trombosis venosa profunda, con el uso de medicamentos antipsicóticos (frecuencia no conocida).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).



## 4.9 Sobredosis

### Síntomas

En general, los signos y síntomas previstos son los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la paliperidona, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, prolongación del QT y síntomas extrapiramidales. Se han descrito Torsades de pointes y fibrilación ventricular en un paciente expuesto a sobredosis de paliperidona oral. En caso de sobredosis aguda se debe tener en cuenta la posibilidad de que estén implicados varios fármacos.

### Tratamiento

Al evaluar las medidas terapéuticas y de recuperación, se tendrán en cuenta la naturaleza de acción prolongada del medicamento, así como la prolongada vida media de la paliperidona. No hay ningún antídoto específico para la paliperidona. Se utilizarán medidas de apoyo generales. Hay que establecer y mantener una vía respiratoria despejada y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas.

El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para controlar posibles arritmias. La hipotensión y el fracaso circulatorio se deben tratar con las medidas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y/o de simpaticomiméticos. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar medicación anticolinérgica. Se debe mantener una supervisión y un control estrictos y continuos hasta que el paciente se recupere.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicolépticos, otros antipsicóticos. Código ATC: N05AX13

BYANNLI contiene una mezcla racémica de paliperidona (+) y (-).

### Mecanismo de acción

La paliperidona es un agente bloqueante selectivo de los efectos de las monoaminas cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolépticos tradicionales. La paliperidona se une estrechamente a los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Asimismo, la paliperidona bloquea los receptores alfa 1-adrenérgicos y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> y los receptores alfa 2-adrenérgicos. La actividad farmacológica de los enantiómeros (+) y (-) de la paliperidona es similar desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo.

La paliperidona no se une a los receptores colinérgicos. Aunque se trata de un potente antagonista de D<sub>2</sub>, motivo por el que se cree que alivia los síntomas de la esquizofrenia, produce menos catalepsia y menos reducción de las funciones motoras que los neurolépticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede disminuir la tendencia de la paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales.

### Eficacia clínica

La eficacia de BYANNLI para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes que previamente han sido tratados adecuadamente con una inyección mensual de palmitato de paliperidona durante al menos 4 meses o con palmitato de paliperidona inyectable trimestral durante al menos un ciclo de inyección de 3 meses se evaluó en un estudio de no inferioridad de fase 3, aleatorizado, a doble ciego, con control activo, intervencionista, de grupos paralelos y multicéntrico en pacientes adultos. El criterio principal de valoración fue el tiempo hasta la recaída.

El estudio consistió en una fase abierta que incluía fases de selección, transición y mantenimiento, seguida de una fase a doble ciego de 12 meses en la que se aleatorizó a los pacientes para recibir BYANNLI o palmitato de paliperidona inyectable trimestral. Se aleatorizó a 702 pacientes adecuadamente tratados en una proporción de 2:1 para recibir BYANNLI (478 pacientes) o palmitato de paliperidona inyectable trimestral (224 pacientes). Los pacientes recibieron 2 ciclos de inyecciones de BYANNLI (4 inyecciones en total; BYANNLI alternando con placebo) o 4 inyecciones de palmitato de paliperidona trimestral cada 3 meses con visitas programadas periódicas entre las inyecciones durante los 12 meses de duración del estudio. No se permitió ajustar la dosis durante la fase a doble ciego. Los pacientes permanecieron en esta fase hasta que presentaron una recaída, cumplieron los criterios de interrupción/retirada o hasta la finalización del estudio.

El 7,5 % de los pacientes del grupo de tratamiento con BYANNLI y el 4,9 % de los pacientes del grupo de tratamiento con palmitato de paliperidona inyectable trimestral presentaron una recaída en la fase a doble ciego de 12 meses con una diferencia estimada de Kaplan-Meier (BYANNLI – inyecciones de palmitato de paliperidona trimestral) del 2,9 % (IC del 95 %: entre el -1,1 % y el 6,8 %). El gráfico de Kaplan-Meier (con bandas de confianza puntuales del 95 %) del tiempo desde la aleatorización hasta la recaída inminente durante la fase a doble ciego con control activo de 12 meses para BYANNLI 700 y 1 000 mg y palmitato de paliperidona inyectable trimestral de 350 mg y 525 mg se muestran en la Figura 1.

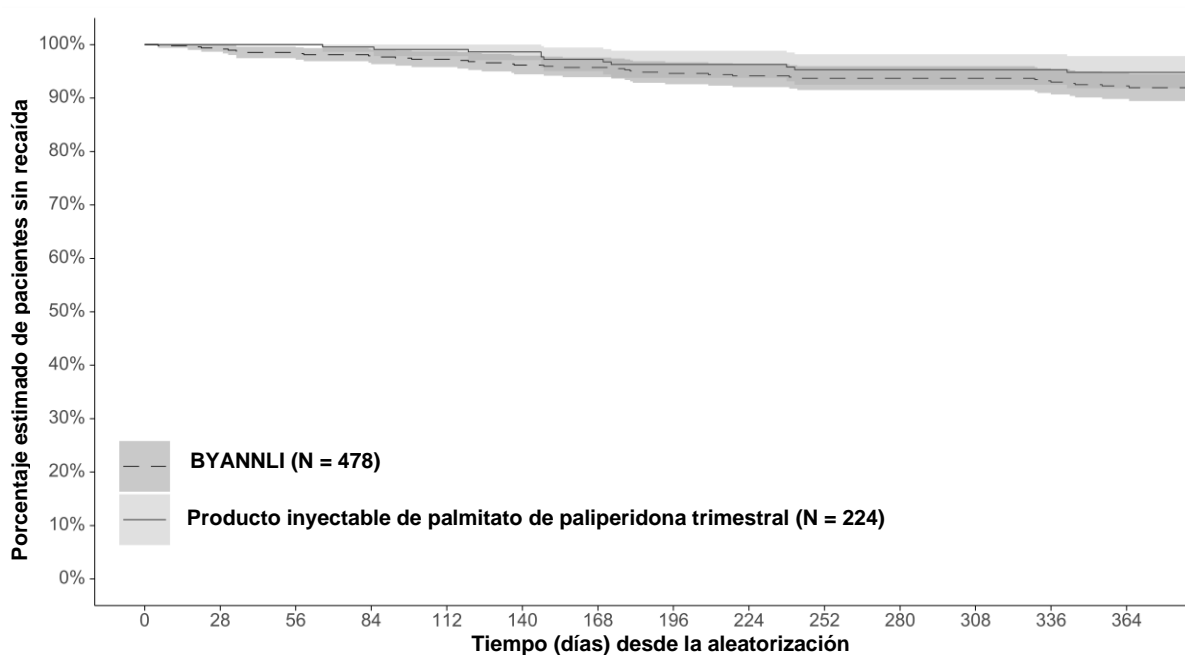


Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier (con bandas de confianza puntuales del 95 %) del porcentaje de pacientes sin recaída

Los resultados de eficacia eran consistentes entre los subgrupos de población (sexo, edad y grupo étnico) en ambos grupos de tratamiento.

Se determinó que la eficacia de BYANNLI fue no inferior a la eficacia de la inyección trimestral de palmitato de paliperidona en adultos con un diagnóstico de esquizofrenia según DSM-5. El límite superior del IC del 95 % (6,8 %) era inferior al 10 %, que es el margen de no inferioridad especificado previamente.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con BYANNLI en todos los grupos de la población pediátrica en la esquizofrenia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de BYANNLI se presenta solo después de la administración en el glúteo.

### Absorción y distribución:

Debido a su hidrosolubilidad extremadamente baja, la formulación semestral de palmitato de paliperidona se disuelve lentamente después de la inyección intramuscular antes de hidrolizarse a paliperidona y absorberse a la circulación sistémica. La liberación del principio activo después de una dosis única de palmitato de paliperidona inyectable trimestral comienza ya a partir del día 1 y dura hasta 18 meses. Se espera que la liberación de BYANNLI dure más. Las concentraciones plasmáticas de paliperidona solo se han estudiado hasta 6 meses tras la administración de BYANNLI. Basándose en simulaciones de la farmacocinética poblacional, se espera que las concentraciones de paliperidona permanezcan en plasma hasta un máximo de aproximadamente 4 años tras una dosis única de 1 000 mg de BYANNLI. Se estima que las concentraciones de paliperidona que permanecen en la circulación aproximadamente 4 años tras una dosis única de 1 000 mg de BYANNLI son bajas (< 1 % de los niveles medios del estado estacionario).

Los datos presentados en este apartado se basan en un análisis de farmacocinética poblacional. Después de una sola inyección intramuscular de BYANNLI en el glúteo a dosis de 700 y 1 000 mg, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan gradualmente hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas previstas los días 33 y 35, respectivamente. El perfil de liberación y la pauta de administración de BYANNLI dan lugar a concentraciones terapéuticas sostenidas durante 6 meses. La  $C_{\text{máx}}$  y el  $AUC_{6 \text{ meses}}$  de BYANNLI fueron aproximadamente proporcionales a la dosis en el intervalo de 700-1 000 mg. La mediana de la relación pico-valle en el estado estacionario es de aproximadamente 3,0.

La paliperidona racémica se une en un 74 % a las proteínas plasmáticas.

### Biotransformación y eliminación

En un estudio realizado con  $^{14}\text{C}$ -paliperidona oral de liberación inmediata, una semana después de la administración de una dosis oral única de 1 mg de  $^{14}\text{C}$ -paliperidona de liberación inmediata, el 59 % de la dosis se excretó inalterada con la orina, indicando que la paliperidona no se metaboliza masivamente en el hígado. Se recuperó aproximadamente el 80 % de la radiactividad administrada en la orina y el 11 % en las heces. Se han identificado cuatro vías metabólicas *in vivo*, ninguna de las cuales representó más del 10 % de la dosis: desalquilación, hidroxilación, deshidrogenación y escisión de bencisoxazol. Aunque en estudios *in vitro* se señaló que las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pueden intervenir en el metabolismo de la paliperidona, no hay datos *in vivo* de que estas isoenzimas desempeñen un papel significativo en el metabolismo de la paliperidona. En los análisis de farmacocinética poblacional no se observó ninguna diferencia apreciable del aclaramiento aparente de la paliperidona tras la administración de paliperidona oral entre los metabolizadores rápidos y lentos de los sustratos del CYP2D6. En estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos se demostró que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluidos CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5.

Los estudios *in vitro* han demostrado que la paliperidona es un sustrato de la P-gp y un inhibidor débil de la P-gp a concentraciones elevadas. No existen datos *in vivo* y no se conoce su importancia clínica.

Según el análisis de farmacocinética poblacional, se calcula que la mediana de la semivida aparente de la paliperidona tras la administración de BYANNLI en el glúteo a dosis de 700 y 1 000 mg es de 148 y 159 días, respectivamente.

## Comparación de la inyección semestral de palmitato de paliperidona de acción prolongada con otras formulaciones de paliperidona

BYANLI está diseñado para liberar paliperidona durante un periodo de 6 meses, en comparación con los productos mensuales o trimestrales que se administran cada mes o cada tres meses, respectivamente. Las dosis de BYANLI de 700 mg y 1 000 mg producen un intervalo de exposiciones a la paliperidona similar a las que se obtienen con las dosis correspondientes a las inyecciones mensuales o trimestrales de palmitato de paliperidona o a las dosis diarias equivalentes de los comprimidos de paliperidona de liberación prolongada (ver sección 4.2).

### Insuficiencia hepática

La paliperidona no se metaboliza ampliamente en el hígado. Aunque no se ha investigado el uso de BYANLI en pacientes con insuficiencia hepática, no es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En un estudio con paliperidona oral en el que participaron pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) las concentraciones plasmáticas de paliperidona libre fueron similares a las observadas en personas sanas. No se ha investigado el uso de paliperidona en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### Insuficiencia renal

BYANLI no se ha estudiado de manera sistemática en pacientes con insuficiencia renal. Se ha estudiado la eliminación de una dosis oral única de un comprimido de 3 mg de paliperidona de liberación prolongada en pacientes con diversos grados de función renal. La eliminación de la paliperidona disminuye al disminuir el aclaramiento de creatinina estimado. El aclaramiento total de paliperidona disminuyó un 32 % en pacientes con insuficiencia renal leve ( $CrCl = 50$  a  $\leq 80$  ml/min), un 64 % en pacientes con insuficiencia renal moderada ( $CrCl = 30$  a  $\leq 50$  ml/min) y un 71 % en pacientes con insuficiencia renal grave ( $CrCl = 10$  a  $< 30$  ml/min), lo que corresponde a un aumento medio de la exposición ( $AUC_{inf}$ ) de 1,5, 2,6 y 4,8 veces, respectivamente, en comparación con personas sanas.

### Población de edad avanzada

El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad.

### Índice de masa corporal (IMC)/peso corporal

En los pacientes obesos y con sobrepeso se observaron valores de  $C_{m\acute{a}x}$  más bajos. En el estado estacionario aparente de BYANLI, las concentraciones valle eran similares entre pacientes normales, con sobrepeso y obesos.

### Raza

El análisis farmacocinético no ha revelado indicios de diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre razas.

### Sexo

El análisis de farmacocinética poblacional no ha revelado indicios de diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo.

### Tabaquismo

Según los estudios *in vitro* realizados con enzimas hepáticas humanas, la paliperidona no es sustrato del CYP1A2; por lo tanto, el consumo de tabaco no tiene un efecto en la farmacocinética de la paliperidona. El efecto del consumo de tabaco sobre la farmacocinética de la paliperidona no se ha

estudiado en el caso de BYANLI. Un análisis de farmacocinética poblacional basado en los datos obtenidos con comprimidos orales de liberación prolongada de paliperidona demostró una exposición a la paliperidona ligeramente más baja en los fumadores que en los no fumadores. No es probable que esta diferencia tenga relevancia clínica.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de palmitato de paliperidona (formulación mensual) en inyección intramuscular y de la paliperidona en administración oral a ratas y perros mostraron efectos fundamentalmente farmacológicos, como sedación y efectos mediados por la prolactina en glándulas mamarias y genitales. En animales tratados con palmitato de paliperidona se observó una reacción inflamatoria en el lugar de inyección intramuscular. Se produjo la formación ocasional de abscesos.

En estudios sobre la reproducción de las ratas con risperidona oral, que se convierte en gran medida en paliperidona en ratas y en seres humanos, se observaron efectos adversos en el peso al nacer y en la supervivencia de las crías. No se han observado embriotoxicidad ni malformaciones después de la administración intramuscular de palmitato de paliperidona a ratas gestantes a dosis máximas (160 mg/kg/día), equivalentes a 1,6 veces el nivel de exposición de los seres humanos a la dosis máxima recomendada de 1 000 mg. Otros antagonistas de la dopamina han tenido efectos negativos en el desarrollo de la motricidad y del aprendizaje en las crías cuando se administraron a animales gestantes.

Ni el palmitato de paliperidona ni la paliperidona han demostrado ser genotóxicos. En estudios sobre el potencial carcinogénico de la risperidona oral en ratas y ratones se observaron aumentos de los adenomas hipofisarios (ratón), de los adenomas del páncreas endocrino (rata) y de los adenomas de las glándulas mamarias (en ambas especies). Se evaluó el potencial carcinogénico del palmitato de paliperidona administrado en inyección intramuscular a ratas. Se observó un incremento estadísticamente significativo de adenocarcinomas de las glándulas mamarias en ratas hembra a las que se administraron dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/mes. Las ratas macho mostraron un incremento estadísticamente significativo de adenomas y carcinomas de las glándulas mamarias cuando se expusieron a dosis de 30 y 60 mg/kg/mes, que representan 0,3 y 0,6 veces el nivel de exposición humana a la dosis máxima recomendada de 1 000 mg. Estos tumores pueden estar relacionados con el antagonismo prolongado de la dopamina D2 y con la hiperprolactinemia. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos tumorales en roedores para el riesgo en seres humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Polisorbato 20  
Polietilenglicol 4 000  
Ácido cítrico monohidratado  
Dihidrogenofosfato de sodio monohidratado  
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Transportar y conservar en posición horizontal. Compruebe que la orientación es adecuada con las flechas de la caja del producto.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa precargada (copolímero de olefina cíclica) con émbolo, varilla del émbolo, tope trasero y capuchón protector (goma bromobutílica), equipada con una aguja de seguridad de pared fina de 20 G 1½ pulgadas (0,9 mm × 38 mm).

Tamaño del envase:

Envase con 1 jeringa precargada y 1 aguja.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Transporte y conserve este producto en posición horizontal para mejorar la capacidad de resuspensión de este producto altamente concentrado y evitar la obstrucción de la aguja.

Agite la jeringa muy rápido durante al menos 15 segundos, deje reposar un momento y vuelva a agitar durante 15 segundos. La suspensión se debe inspeccionar visualmente antes de la inyección. Cuando está bien mezclado, el producto es uniforme, espeso y de color blanco lechoso. En el prospecto del envase se incluyen instrucciones completas del uso y manejo de BYANLI (ver *Información destinada a profesionales sanitarios*).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 18/junio/2020  
Fecha de la última renovación:

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

11/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).