

## RESUMÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Risperidone EG 1 mg comprimés pelliculés  
Risperidone EG 2 mg comprimés pelliculés  
Risperidone EG 3 mg comprimés pelliculés  
Risperidone EG 4 mg comprimés pelliculés  
Risperidone EG 6 mg comprimés pelliculés  
Risperidone EG 8 mg comprimés pelliculés  
Risperidone EG 1 mg/ml solution buvable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est la rispéridone.

#### *Comprimés pelliculés*

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg ou 8 mg de rispéridone.

#### Excipients à effet connu

Risperidone EG 1 mg comprimés pelliculés contiennent 126,48 mg lactose monohydraté  
Risperidone EG 2 mg comprimés pelliculés contiennent 125,48 mg lactose monohydraté  
Risperidone EG 3 mg comprimés pelliculés contiennent 188,22 mg lactose monohydraté  
Risperidone EG 4 mg comprimés pelliculés contiennent 250,96 mg lactose monohydraté  
Risperidone EG 6 mg comprimés pelliculés contiennent 105,55 mg lactose monohydraté  
Risperidone EG 8 mg comprimés pelliculés contiennent 103,55 mg lactose monohydraté

Les comprimés de 2 mg, 3 mg et 6 mg contiennent 0,057 mg du jaune orangé S (E110)

#### *Solution buvable*

1 ml de solution buvable contient 1 mg de rispéridone

Excipient à effet connu: Contient 71,4 mg de sorbitol et 2 mg de l'acide benzoïque.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

#### *Comprimés pelliculés*

##### Risperidone EG 1 mg comprimés pelliculés:

Comprimés pelliculés blancs, allongés, portant une ligne de sécabilité d'un côté et les inscriptions "R" d'un côté de la ligne de sécabilité et "1" de l'autre côté.

##### Risperidone EG 2 mg comprimés pelliculés:

Comprimés pelliculés de couleur saumon, allongés, portant une ligne de sécabilité d'un côté et les inscriptions "R" d'un côté de la ligne de sécabilité et "2" de l'autre côté.

##### Risperidone EG 3 mg comprimés pelliculés:

Comprimés pelliculés jaunes, allongés, portant une ligne de sécabilité d'un côté et les inscriptions "R" d'un côté de la ligne de sécabilité et "3" de l'autre côté.

##### Risperidone EG 4 mg comprimés pelliculés:

Comprimés pelliculés vert pâle, allongés, portant une ligne de sécabilité d'un côté et les inscriptions "R" d'un côté de la ligne de sécabilité et "4" de l'autre côté.

##### Risperidone EG 6 mg comprimés pelliculés:

Comprimés pelliculés jaunes, ronds, biconvexes, portant une ligne de sécabilité d'un côté.

Risperidone EG 8 mg comprimés pelliculés:

Comprimés pelliculés bleus, ronds, biconvexes portant une ligne de sécabilité d'un côté.

*Solution buvable*

Risperidone EG 1 mg/ml solution buvable: solution claire et inodore.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Risperidone EG est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

Risperidone EG est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.

Risperidone EG est indiqué dans le traitement à court terme (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres.

Risperidone EG est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. Le traitement pharmacologique doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus large, incluant des mesures psychosociales et éducatives. Il est recommandé que la rispéridone soit prescrite par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

#### Schizophrénie

##### *Adultes*

Risperidone EG peut être administré en une ou deux prises par jour.

Les patients doivent débuter le traitement par 2 mg/jour de rispéridone. La posologie peut être augmentée à 4 mg le 2<sup>ème</sup> jour. La posologie sera ensuite maintenue inchangée, ou adaptée individuellement, si nécessaire. La majorité des patients bénéficient de posologies journalières comprises entre 4 et 6 mg. Chez certains patients, une titration plus lente et une dose initiale et d'entretien plus faibles peuvent s'avérer nécessaires.

Les posologies de plus de 10 mg/jour n'ont pas montré d'efficacité supérieure aux posologies plus faibles et peuvent entraîner une augmentation de l'incidence des symptômes extrapyramidaux. La sécurité d'emploi de posologies supérieures à 16 mg/jour n'a pas été évaluée, et elles ne sont donc pas recommandées.

##### *Patients âgés*

Une posologie initiale de 0,5 mg deux fois par jour est recommandée. Cette posologie peut être adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,5 mg deux fois par jour jusqu'à une posologie de 1 à 2 mg deux fois par jour.

#### *Population pédiatrique*

L'utilisation de la rispéridone n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans présentant une schizophrénie en l'absence de données d'efficacité.

#### Épisodes maniaques des troubles bipolaires

##### *Adultes*

Risperidone EG doit être administré une fois par jour, en débutant par 2 mg de rispéridone. Si nécessaire, les adaptations posologiques se feront par paliers de 1 mg par jour en respectant un délai minimum de 24 heures entre chaque palier de dose. La rispéridone peut être administrée à doses flexibles comprises entre 1 et 6 mg par jour afin d'optimiser le niveau d'efficacité et de tolérance de chaque patient. Des doses journalières supérieures à 6 mg de rispéridone n'ont pas été étudiées chez des patients présentant des épisodes maniaques.

Comme pour tout traitement symptomatique, la poursuite de Risperidone EG doit faire l'objet d'une réévaluation et doit être justifiée à intervalles réguliers.

##### *Patients âgés*

Une dose initiale de 0,5 mg deux fois par jour est recommandée. Cette posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,5 mg deux fois par jour à 1 à 2 mg deux fois par jour. L'expérience étant limitée chez le sujet âgé, la prudence est nécessaire.

#### *Population pédiatrique*

L'utilisation de la rispéridone n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans présentant des épisodes maniaques des troubles bipolaires en l'absence de données d'efficacité.

#### Agressivité persistante chez le patient présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère

Une posologie initiale de 0,25 mg deux fois par jour est recommandée. La posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,25 mg deux fois par jour, en respectant un délai minimum de deux jours, si nécessaire. La posologie optimale est de 0,5 mg deux fois par jour pour la majorité des patients. Toutefois, certains patients peuvent bénéficier de posologies allant jusqu'à 1 mg deux fois par jour.

Risperidone EG ne doit pas être utilisé pendant plus de 6 semaines chez les patients Alzheimer présentant une agressivité persistante. Au cours du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une réévaluation fréquente et régulière, et la nécessité de poursuivre le traitement doit être ré-évaluée.

#### Trouble des conduites

##### *Enfants et adolescents de 5 à 18 ans*

Pour les sujets  $\geq 50$  kg, une posologie initiale de 0,5 mg une fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie sera adaptée individuellement par paliers de 0,5 mg une fois par jour, au maximum tous les deux jours. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 1 mg une fois par jour. Toutefois, chez certains patients une posologie de 0,5 mg une fois par jour peut suffire, d'autres patients peuvent nécessiter une posologie de 1,5 mg une fois par jour.

Pour les sujets <50 kg, une posologie initiale de 0,25 mg une fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie sera adaptée individuellement par paliers de 0,25 mg une fois par jour, au maximum tous les deux jours. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 0,5 mg une fois par jour. Toutefois, chez certains patients une posologie de 0,25 mg une fois par jour peut suffire, d'autres patients peuvent nécessiter une posologie de 0,75 mg une fois par jour.

Comme pour tout traitement symptomatique, la poursuite du traitement par Risperidone EG doit faire l'objet d'une réévaluation et être justifiée à intervalles réguliers.

Risperidone EG n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 5 ans, car il n'existe pas de données disponibles chez les enfants de moins de 5 ans dans ces troubles.

#### Insuffisance rénale et insuffisance hépatique

Les patients insuffisants rénaux ont une capacité moindre à éliminer la fraction antipsychotique active que les adultes avec fonction rénale normale. Les patients insuffisants hépatiques présentent une augmentation des concentrations plasmatiques de la fraction libre de la rispéridone.

Indépendamment de l'indication, les posologies initiales et d'entretien doivent être divisées par deux, et l'augmentation posologique des doses doit être plus lente chez les patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques.

Risperidone EG sera utilisé avec précaution chez ces groupes de patients.

#### Mode d'administration

Risperidone EG est destiné à l'administration par voie orale. La nourriture ne modifie pas l'absorption de Risperidone EG.

Lors de l'arrêt du traitement, une diminution progressive de la posologie est recommandée. Des symptômes aigus de sevrage, incluant nausée, vomissement, sudation, et insomnie ont été très rarement décrits lors de l'arrêt brutal de doses élevées de médicaments antipsychotiques (voir rubrique 4.8). La résurgence des symptômes psychotiques peut également survenir, et la survenue de mouvements anormaux involontaires (tels que akathisie, dystonie et dyskinésie) a également été rapportée.

#### *Relais d'un traitement par d'autres antipsychotiques*

En cas de nécessité clinique, une diminution progressive du traitement antérieur est recommandée pendant l'initiation du traitement par Risperidone EG. De même, lorsque la substitution d'un traitement antipsychotique par voie parentérale à action prolongée s'avère nécessaire, le traitement par Risperidone EG sera mis en place le jour prévu pour la prochaine injection. La nécessité de poursuivre les correcteurs antiparkinsoniens sera réévaluée à intervalles réguliers.

Risperidone EG peut s'administrer sous forme d'une solution buvable (1 mg/ml) ou de comprimés. Il faut prendre les comprimés avec suffisamment d'eau une ou deux fois par jour (matin et soir) pendant ou en dehors des repas. Il faut mélanger la solution avec une boisson non alcoolisée mais pas avec du thé.

Pour les instructions sur la manipulation de Risperidone EG solution buvable se reporter à la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Patients âgés déments

###### *Augmentation de la mortalité chez les personnes âgées démentes*

Des patients âgés déments traités par des antipsychotiques atypiques ont présenté une augmentation de la mortalité comparativement au placebo dans une méta-analyse de 17 essais contrôlés réalisés avec des antipsychotiques atypiques, dont rispéridone. Dans des essais contrôlés *versus* placebo réalisés avec rispéridone dans cette population, l'incidence de la mortalité était de 4,0 % pour les patients traités par de la rispéridone comparée à 3,1 % pour les patients traités par placebo. Le rapport des chances (intervalle de confiance exact à 95 %) était de 1,21 (0,7; 2,1). L'âge moyen des patients décédés était de 86 ans (intervalle 67-100 ans). Les données de deux études observationnelles conduites à grande échelle ont également montré que les personnes âgées démentes traitées par des antipsychotiques conventionnels présentaient un risque de mortalité légèrement augmenté comparativement à ceux non traités. Il n'existe pas de données suffisantes pour donner une estimation sûre de l'ampleur précise de ce risque. La cause de l'augmentation de ce risque n'est pas connue. L'imputabilité de ces résultats d'augmentation de la mortalité dans les études observationnelles au médicament antipsychotique plutôt qu'à certaine(s) caractéristique(s) des patients n'est pas claire.

###### *Utilisation concomitante avec le furosémide*

Dans les essais contrôlés *versus* placebo réalisés avec rispéridone chez des patients âgés déments, une incidence plus élevée de la mortalité a été observée chez les patients traités par furosémide plus rispéridone (7,3 %; âge moyen 89 ans, extrêmes 75-97 ans) comparativement aux patients traités par la rispéridone seule (3,1 %; âge moyen 84 ans, extrêmes 70-96 ans) ou le furosémide seul (4,1 %; âge moyen 80 ans, extrêmes 67-90 ans). L'augmentation de la mortalité chez les patients traités par furosémide plus rispéridone a été observée dans deux des quatre essais cliniques. L'utilisation concomitante de rispéridone avec d'autres diurétiques (principalement des diurétiques thiazidiques administrés à faible dose) n'a pas été associée à des observations similaires.

Aucun mécanisme physiopathologique n'a été identifié pour expliquer cet effet, et aucun motif cohérent de décès n'a été observé. Toutefois, la prudence est nécessaire et le rapport risque/bénéfice de cette association ou d'un traitement concomitant par d'autres diurétiques puissants doit être pris en compte préalablement à toute décision d'utilisation. L'incidence de la mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques comme traitement concomitant à la rispéridone n'avait pas augmenté. Indépendamment du traitement, la déshydratation est un facteur de risque de mortalité et doit donc être soigneusement évitée chez les patients âgés déments.

##### Evènements indésirables cérébrovasculaires

Dans des essais cliniques randomisés, contrôlés *versus* placebo chez les patients déments traités par certains antipsychotiques atypiques un risque de survenue d'évènements indésirables cérébrovasculaires d'environ 3 fois supérieur a été observé. L'analyse des données poolées de six essais contrôlés *versus* placebo menés principalement chez des patients âgés (>65 ans) déments montre que les accidents cérébrovasculaires (graves et non graves, combinés) sont survenus chez 3,3 % (33/1009) des patients traités par la rispéridone et chez 1,2 % (8/712) des patients traités par placebo. L'odds ratio (intervalle de confiance exact à 95 %) était de 2,96 (1,34; 7,50). Le mécanisme de cette augmentation de risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients.

Risperidone EG doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risques d'accident vasculaire cérébral.

Le risque d'évènements indésirables cérébrovasculaires était significativement plus élevé chez les patients présentant une démence de type mixte ou vasculaire comparé aux patients présentant une

maladie d'Alzheimer. En conséquence, les patients présentant d'autres types de démence que la maladie d'Alzheimer ne doivent pas être traités par la rispéridone.

Il est recommandé aux prescripteurs d'évaluer les risques et les bénéfices de l'administration de Risperidone EG chez les patients âgés déments, en prenant en compte les facteurs de risque prédictifs de survenue d'accident vasculaire cérébral pour chaque patient. Les patients et personnels soignants doivent être avertis de la nécessité de rapporter immédiatement les signes et symptômes d'accident cérébrovasculaire potentiel tels que faiblesse ou insensibilité soudaines au niveau du visage, des bras ou des jambes, ainsi que la survenue de troubles de l'élocution ou de la vision. Toutes les options thérapeutiques doivent être envisagées sans délai, dont l'arrêt du traitement par la rispéridone.

Risperidone EG doit être utilisé uniquement à court terme dans l'agressivité persistante chez le patient présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère en complément des mesures non pharmacologiques qui ont montré un effet limité ou une inefficacité ou en cas de risque potentiel de préjudice pour le patient lui-même ou pour les autres.

Les patients doivent faire l'objet d'une réévaluation régulière, et la nécessité de la poursuite du traitement doit être réévaluée.

#### Hypotension orthostatique

En raison des propriétés alpha-bloquantes de la rispéridone, une hypotension (orthostatique) peut survenir, principalement durant la période d'instauration progressive du traitement. Une hypotension cliniquement significative a été observée après commercialisation lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement antihypertenseur. Risperidone EG doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des risques cardiovasculaires connus (par exemple, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, anomalies de la conduction, déshydratation, hypovolémie ou maladie cérébrovasculaire), et la posologie doit être progressivement augmentée comme recommandé (voir rubrique 4.2). Une diminution de la posologie doit être envisagée en cas de survenue d'une hypotension.

#### Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont rispéridone. Une agranulocytose a été très rarement rapportée (< 1/10 000 patients) lors de la surveillance après commercialisation.

Les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de faible numération des globules blancs (NGB) ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent être surveillés pendant les tous premiers mois de traitement et l'arrêt de la rispéridone doit être considéré au premier signe d'une baisse cliniquement significative de la NGB en l'absence d'autres facteurs causaux. Les patients ayant une neutropénie cliniquement significative doivent être attentivement surveillés pour une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et traités immédiatement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue de neutrophiles <  $1 \times 10^9/L$ ) doivent arrêter la rispéridone et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement.

#### Dyskinésie tardive/Symptômes extrapyramidaux (DT/SEP)

Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes dopaminergiques ont été associés à l'induction de dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements rythmiques involontaires, prédominant au niveau de la langue et/ou du visage. La survenue de symptômes extrapyramidaux est un facteur de risque de dyskinésie tardive. Si les signes et symptômes d'une dyskinésie tardive apparaissent, l'arrêt de tous les antipsychotiques doit être envisagé.

La prudence est recommandée chez les patients traités par des psychostimulants (par exemple le méthylphénidate) en concomitance avec la rispéridone, comme des symptômes extrapyramidaux

peuvent apparaître lors de l'ajustement d'un ou des deux médicaments. Un arrêt progressif du traitement par le psychostimulant est recommandé (voir rubrique 4.5).

### Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN)

Le Syndrome Malin des Neuroleptiques, caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase a été rapporté avec les antipsychotiques. Des signes cliniques supplémentaires peuvent inclure une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. En cas de survenue, tous les antipsychotiques, dont Risperidone EG, doivent être arrêtés.

### Maladie de Parkinson et Démence à Corps de Lewy

Les prescripteurs doivent évaluer le rapport risque/bénéfice lors de la prescription d'antipsychotiques, dont Risperidone EG, chez des patients présentant une maladie de Parkinson ou une démence à Corps de Lewy. La maladie de Parkinson peut s'aggraver sous rispéridone. Ces deux groupes de patients peuvent présenter une augmentation du risque de survenue d'un Syndrome Malin des Neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux médicaments antipsychotiques; ces patients étaient exclus des essais cliniques. Les symptômes de cette sensibilité accrue peuvent inclure une confusion, une somnolence, une instabilité posturale avec chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

### Hyperglycémie et diabète

Une hyperglycémie, un diabète ou une exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportées au cours de traitement par la rispéridone. Dans certains cas, une prise de poids antérieure a été rapportée, pouvant être un facteur prédisposant. L'association à une acidocétose a été très rarement rapportée et l'association à un coma diabétique rarement rapportée. Une surveillance clinique adéquate est recommandée conformément aux recommandations relatives aux antipsychotiques. Les patients traités avec un antipsychotique atypique quel qu'il soit, y compris la rispéridone, doivent faire l'objet d'un contrôle des symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse). Une surveillance régulière doit être effectuée afin de détecter une aggravation du contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques.

### Prise de poids

Une prise de poids cliniquement significative a été rapportée avec l'utilisation de la rispéridone. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

### Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est un effet indésirable fréquent du traitement par rispéridone. L'évaluation du taux plasmatique de prolactine est recommandée chez les patients présentant des signes d'effets indésirables potentiellement associés à la prolactine (par exemple, gynécomastie, troubles menstruels, anovulation, trouble de la fertilité, diminution de la libido, dysfonctionnement érectile et galactorrhée).

Les études sur cultures de tissus suggèrent que la croissance cellulaire dans les tumeurs du sein chez l'homme peut être stimulée par la prolactine. Bien qu'une association claire avec l'administration d'antipsychotiques n'ait pas été établie à ce jour dans les études cliniques et épidémiologiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents médicaux significatifs. Risperidone EG doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'hyperprolactinémie et chez les patients présentant des tumeurs potentiellement prolactine-dépendantes.

### Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT a été très rarement rapporté après commercialisation. Comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est nécessaire lorsque la rispéridone est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, une bradycardie, ou des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), car ils peuvent augmenter le risque d'effets arythmogènes, ainsi qu'en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

### Convulsions

Risperidone EG doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres situations cliniques pouvant potentiellement abaisser le seuil épiléptogène.

### Priapisme

Un priapisme peut survenir au cours du traitement par rispéridone du fait de ses propriétés alpha-adrénergiques bloquantes.

### Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité corporelle à diminuer la température corporelle centrale a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques. La prudence est recommandée en cas de prescription de Risperidone EG à des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle basale, par exemple exercice physique intense, exposition à une température extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou tendance à la déshydratation.

### Effet antiémétique

Un effet antiémétique a été observé au cours des études précliniques réalisées avec la rispéridone. Cet effet, lorsqu'il survient chez l'homme, peut masquer les signes et symptômes d'un surdosage avec certains médicaments ou certaines situations cliniques telles qu'une obstruction intestinale, un syndrome de Reye et une tumeur cérébrale.

### Insuffisance rénale et insuffisance hépatique

Les patients insuffisants rénaux ont une capacité moindre à éliminer la fraction antipsychotique active que les adultes avec fonction rénale normale. Les patients insuffisants hépatiques présentent une augmentation des concentrations plasmatiques de la fraction libre de la rispéridone (voir rubrique 4.2).

### Thrombo-embolie veineuse

Des cas de thrombo-embolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par la rispéridone et des mesures préventives doivent être mises en oeuvre.

### Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités par des médicaments antagonistes des récepteurs alpha1a-adrénergiques, y compris la rispéridone (voir rubrique 4.8).

Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste des récepteurs alpha1a-adrénergiques doit être portée à la connaissance du chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par alpha1-bloquant avant l'intervention chirurgicale de la



cataracte n'a pas été établi et doit être mis en balance avec le risque d'arrêt du traitement antipsychotique.

### Population pédiatrique

Avant de prescrire de la rispéridone à un enfant ou à un adolescent présentant des troubles des conduites, une évaluation complète des causes physiques et sociales du comportement agressif telles que douleur ou stimulations environnementales inappropriées est nécessaire.

Les effets sédatifs de la rispéridone doivent faire l'objet d'un suivi rapproché dans cette population du fait des conséquences potentielles sur les capacités d'apprentissage. Une modification de l'horaire d'administration de la rispéridone peut améliorer l'impact de la sédation sur les facultés attentionnelles des enfants et des adolescents.

La rispéridone a été associée à des augmentations moyennes du poids et de l'index de masse corporelle (IMC). Il est recommandé de mesurer le poids corporel avant l'instauration du traitement et de le contrôler ensuite régulièrement. Les modifications de la taille au cours des études d'extension au long terme en ouvert étaient dans les limites normales attendues en fonction de l'âge. Les effets d'un traitement long terme par la rispéridone sur la maturation sexuelle et la taille n'ont pas été adéquatement étudiés.

Du fait des effets potentiels d'une hyperprolactinémie prolongée sur la croissance et la maturation sexuelle chez les enfants et les adolescents, une évaluation clinique régulière des fonctions endocriniennes doit être envisagée, incluant une évaluation de la taille, du poids, de la maturation sexuelle, un suivi du cycle menstruel, et des autres effets potentiels liés à la prolactine.

Les résultats d'une petite étude post-marketing observationnelle ont montré que les sujets entre 8 et 16 ans, exposés à la rispéridone, étaient en moyenne environ 3,0 à 4,8 cm plus grand que ceux qui recevaient d'autres médicaments anti-psychotiques atypiques. Cette étude ne permettait pas de déterminer si l'exposition à la rispéridone avait un impact sur la taille adulte finale, ou si le résultat était dû à un effet direct de la rispéridone sur la croissance osseuse, ou un effet de la maladie sous-jacente sur la croissance osseuse, ou au résultat d'un meilleur contrôle de la maladie sous-jacente, se traduisant par une augmentation de la croissance.

Au cours du traitement par la rispéridone, une évaluation régulière des symptômes extrapyramidaux et d'autres troubles de la motricité doit également être réalisée.

Pour les recommandations posologiques spécifiques aux enfants et aux adolescents se reporter à la rubrique 4.2.

### Excipients

#### *Comprimés pelliculés*

Les comprimés pelliculés contiennent du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Les comprimés pelliculés de 2, 3 et 6 mg contiennent du jaune orangé S (E110). Peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimés pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### *Solution buvable*

La solution buvable contient du sorbitol. Ce médicament contient 49,98 mg de sorbitol par ml. Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous (ou votre enfant)

présentiez une intolérance à certains sucres ou si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à décomposer le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous (ou votre enfant) ne preniez ou ne receviez ce médicament.

La solution buvable contient de l'acide benzoïque. Ce médicament contient 2 mg d'acide benzoïque par ml.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### Interactions pharmacodynamiques

###### *Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT*

Comme pour tous d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsque la rispéridone est prescrite de façon concomitante avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, par exemple les antiarythmiques (par exemple quinidine, disopyramide, procaïnamide, propafénone, amiodarone, sotalol), les antidépresseurs tricycliques (par exemple amitriptiline), les antidépresseurs tétracycliques (par exemple maprotiline), certains antihistaminiques, d'autres antipsychotiques, certains antipaludéens (par exemple chinice et méfloquine), et avec certains médicaments entraînant des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), une bradycardie, ou les médicaments inhibant le métabolisme hépatique du rispéridone. Cette liste est indicative et non exhaustive.

###### *Médicaments agissant au niveau central et alcool*

La rispéridone doit être administrée avec prudence en association avec d'autres médicaments agissant au niveau central en particulier l'alcool, les opiacés, les antihistaminiques et les benzodiazépines du fait d'une augmentation du risque d'effet sédatif.

###### *Lévodopa et agonistes de la dopamine*

Rispéridone peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Si l'utilisation concomitante est néanmoins nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose minimale efficace de chaque traitement doit être prescrite.

###### *Médicaments avec effet hypotenseur*

Une hypotension cliniquement significative a été observée après commercialisation lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement antihypertenseur.

###### *Palipéridone*

L'utilisation concomitante de rispéridone oral avec la palipéridone n'est pas recommandée car la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et l'association des deux peut entraîner une augmentation de la fraction antipsychotique active.

##### Interactions pharmacocinétiques

La nourriture n'a pas d'incidence sur l'absorption de rispéridone.

La rispéridone est principalement métabolisée par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le

CYP3A4. La rispéridone et son métabolite actif 9-hydroxyrispéridone sont des substrats de la P-glycoprotéine (P-gp). Les substances qui modifient l'activité du CYP2D6, ou les substances inhibitrices ou inductrices puissantes de l'activité du CYP3A4 et/ou de la P-gp peuvent influencer sur la pharmacocinétique de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

#### *Inhibiteurs puissants du CYP2D6*

La co-administration de rispéridone avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 peut augmenter les concentrations plasmatiques de rispéridone, mais à un moindre degré celles de la fraction antipsychotique active. Des doses plus élevées d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 peuvent augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de rispéridone (par exemple, la paroxétine, voir ci-dessous). Il est attendu que d'autres inhibiteurs du CYP2D6 tels que la quinidine, sont susceptibles d'affecter les concentrations plasmatiques de la rispéridone de la même manière. Le médecin doit réévaluer la posologie de rispéridone lors d'une instauration ou d'un arrêt de traitement concomitant par paroxétine, quinidine ou un autre inhibiteur puissant du CYP2D6, particulièrement à des doses élevées.

#### *Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp*

La co-administration de rispéridone avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Le médecin doit réévaluer la posologie de rispéridone lors d'une instauration ou d'un arrêt de traitement concomitant par itraconazole ou un autre inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp.

#### *Inducteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp*

La co-administration de rispéridone avec un inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut diminuer les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Le médecin doit réévaluer la posologie de rispéridone lors d'une instauration ou d'un arrêt de traitement concomitant par carbamazépine ou un autre inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp. Les inducteurs du CYP3A4 exercent leur effet de façon dépendante du temps et peuvent prendre au moins 2 semaines pour atteindre l'effet maximal après introduction. À l'inverse, à l'arrêt du traitement, l'induction du CYP3A4 peut prendre au moins 2 semaines à décliner.

#### *Médicaments fortement liés aux protéines*

Lorsque rispéridone est utilisé avec des médicaments fortement liés aux protéines, il n'y a aucun déplacement cliniquement pertinent de chacun des médicaments à partir des protéines plasmatiques.

Lors d'une co-administration de médicaments, les informations du produit correspondantes doivent être consultées pour plus d'informations sur la voie de métabolisation et la nécessité éventuelle d'adapter la posologie.

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. La pertinence des résultats de ces études dans la population pédiatrique n'est pas connue.

L'utilisation concomitante de psychostimulants (par exemple, méthylphénidate) avec rispéridone chez des enfants et des adolescents ne modifient pas la pharmacocinétique et l'efficacité de rispéridone.

#### Exemples

Des exemples de médicaments qui peuvent potentiellement interagir avec la rispéridone ou qui se sont avérés ne pas interagir avec la rispéridone sont listés ci-dessous:

*Effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique de la rispéridone*

Antibiotiques:

- L'érythromycine, un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, ne modifie pas la pharmacocinétique de la rispéridone ni de la fraction antipsychotique active.
- La rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, a diminué les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active.

Anticholinestérasiques:

- Le donépézil et la galantamine, substrats à la fois des CYP2D6 et CYP3A4, ne montrent pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.

Antiépileptiques:

- Une diminution des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone a été observée avec la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp. Des effets similaires peuvent être observés par exemple avec la phénytoïne et le phénobarbital qui sont aussi des inducteurs du CYP 3A4 hépatique et de la P-glycoprotéine.
- Le topiramate a réduit modestement la biodisponibilité de la rispéridone, mais pas celle de la fraction antipsychotique active. Cette interaction n'est donc probablement pas cliniquement significative.

Antifongiques:

- L'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, à la dose de 200 mg/jour a augmenté les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active d'environ 70 %, à des doses de rispéridone de 2 à 8 mg/jour.
- Le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, à la dose de 200 mg/jour a augmenté les concentrations plasmatiques de la rispéridone et a diminué les concentrations plasmatiques de 9-hydroxyrispéridone.

Antipsychotiques:

- Les phénothiazines peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active.

Antiviraux:

- Les inhibiteurs de la protéase : aucune donnée d'étude formelle n'est disponible ; toutefois, étant donné que le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un faible inhibiteur du CYP2D6, le ritonavir et les inhibiteurs de la protéase boostés par le ritonavir peuvent augmenter potentiellement les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

Bêtabloquants:

- Certains bêta-bloquants peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active.

Inhibiteurs des canaux calciques:

- Le vérapamil, un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, augmente la concentration plasmatique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.

Médicaments gastro-intestinaux:

- Antagonistes des récepteurs H2 : la cimétidine et la ranitidine, deux faibles inhibiteurs du CYP2D6 et CYP3A4, ont augmenté la biodisponibilité de la rispéridone, mais seulement marginalement celle de la fraction antipsychotique active.

ISRS et les antidépresseurs tricycliques:

- La fluoxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente la concentration plasmatique de la rispéridone, mais à un moindre degré celle de la fraction antipsychotique active.
- La paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente les concentrations plasmatiques de la rispéridone, mais, à des doses allant jusqu'à 20 mg/jour, à un moindre degré celles de la

fraction antipsychotique active. Cependant, des doses plus élevées de paroxétine peuvent augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

- Les antidépresseurs tricycliques peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active. L'amitriptyline n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique de la rispéridone ou de la fraction antipsychotique active.
- La sertraline, un faible inhibiteur du CYP2D6 et la fluvoxamine, un faible inhibiteur du CYP3A4, à des doses allant jusqu'à 100 mg/jour ne sont pas associés à des modifications cliniquement significatives des concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Cependant, des doses supérieures à 100 mg/jour de sertraline ou de fluvoxamine peuvent augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

#### *Effet de la rispéridone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments*

##### Antiépileptiques :

- La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du valproate ou du topiramate.

##### Antipsychotiques :

- L'aripiprazole, substrat du CYP2D6 et CYP3A4 : rispéridone comprimés ou injectable n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique de la somme d'aripiprazole et son métabolite actif, le déhydroaripiprazole.

##### Glucosides digitaliques :

- La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine.

##### Lithium:

- La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lithium.

#### *Utilisation concomitante de rispéridone et de furosémide*

Voir la rubrique 4.4 concernant l'augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence recevant de façon concomitante du furosémide.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### *Grossesse*

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la rispéridone chez la femme enceinte. La rispéridone n'a pas montré d'effet tératogène au cours des études réalisées chez l'animal mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'espèce humaine est inconnu.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris Risperidone EG) pendant le troisième trimestre de la grossesse ont un risque d'effets indésirables dont des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage pouvant varier en sévérité et durée après l'accouchement. Les symptômes suivants ont été rapportés: agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire ou difficultés à nourrir l'enfant. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être étroitement suivis.

En conséquence, Risperidone EG ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité manifeste. Lorsque l'arrêt est nécessaire au cours de la grossesse, il ne doit pas être réalisé de façon soudaine.

### *Allaitement*

Au cours des études animales, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait. Il a été démontré que la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont également excrétées dans le lait maternel humain en faibles quantités. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets indésirables

chez le nourrisson allaité. En conséquence, les avantages de l'allaitement doivent être évalués au regard des risques potentiels pour l'enfant.

### Fertilité

Comme avec d'autres médicaments antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2, la rispéridone augmente le taux de prolactine. L'hyperprolactinémie peut inhiber la GnRH hypothalamique, entraînant une diminution de la sécrétion des gonadotrophines pituitaires. Par la suite, cela peut inhiber la fonction de reproduction en altérant la stéroïdogénèse gonadique chez les patients de sexe masculin et féminin.

Aucun effet pertinent n'a été observé dans les études non cliniques.

### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Risperidone EG peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines due à des effets potentiels sur le système nerveux et la vision (voir rubrique 4.8). En conséquence, les patients doivent être informés de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce que leur sensibilité individuelle soit connue.

### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence  $\geq 10\%$ ) sont:

Parkinsonisme, sédation/somnolence, céphalée, et insomnie.

Parmi les effets indésirables, le parkinsonisme et l'akathisie sont apparus dose-dépendantes.

Les effets indésirables suivants sont tous les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et après commercialisation avec la rispéridone par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques avec la rispéridone.

Les termes et fréquences suivants sont utilisés: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$ ), très rare ( $< 1/10.000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

| Classes de systèmes d'organes     | Effet indésirable |   |  |                             |           |                        |
|-----------------------------------|-------------------|---|--|-----------------------------|-----------|------------------------|
|                                   | Fréquence         |   |  |                             |           |                        |
|                                   | Très fréquent     | Fréquent  | Peu fréquent   | Rare                        | Très rare | Fréquence indéterminée |
| <b>Infections et infestations</b> |                   | pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, infection auriculaire, grippe | infection des voies respiratoires, cystite, infection oculaire, amygdalite, onychomycose, cellulite, infection localisée, infection virale, acarodermatite | infection                   |           |                        |
| <b>Affections hématologiques</b>  |                   |   | neutropénie, diminution de la numération de  | agranulocytose <sup>c</sup> |           |                        |

|   |  |  |  |   |                        |  |
|---|--|--|--|---|------------------------|--|
| <b>et du système lymphatique</b>                  |  |  | globules blancs, thrombocytopenie, anémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la numération des éosinophiles   |   |                        |  |
| <b>Affections du système immunitaire</b>          |  |  | hypersensibilité   | réaction anaphylactique <sup>c</sup>  |                        |  |
| <b>Affections endocriniennes</b>                  |  | hyperprolactinémie <sup>a</sup>  |  | sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose dans les urines                                      |                        |  |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> |  | prise de poids, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit   | diabète <sup>b</sup> , hyperglycémie, polydipsie, perte de poids, anorexie, augmentation du cholestérol sanguin  | intoxication à l'eau <sup>c</sup> , hypoglycémie, hyperinsulinémie <sup>c</sup> , augmentation des triglycérides sanguins | acidocétose diabétique |  |
| <b>Affections psychiatriques</b>                  | insomnie <sup>d</sup>                                      | trouble du sommeil, agitation, dépression, anxiété   | manie, état de confusion, diminution de la libido, nervosité, cauchemar  | catatonie, somnambulisme, troubles alimentaires liés au sommeil, émoussement de l'affect, anorgasmie                      |                        |  |
| <b>Affections du système nerveux</b>              | sédation/somnolence, parkinsonisme <sup>d</sup> , céphalée | akathisie <sup>d</sup> , dystonie <sup>d</sup> , sensation vertigineuse, dyskinésie <sup>d</sup> , tremblement | dyskinésie tardive, ischémie au niveau cérébral, absence de réponse aux stimuli, perte de conscience, diminution du niveau de la conscience, convulsions <sup>d</sup> , syncope, hyperactivité | syndrome malin des neuroleptiques, trouble cérébrovasculaire, coma diabétique, titubation céphalique                      |                        |  |

|   |  |   |   |  |  |  |
|---|--|---|---|--|--|--|
|   |  |   | psychomotrice, trouble de l'équilibre, coordination anormale, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie     |  |  |  |
| <b>Affections oculaires</b>                                   |  | vision trouble, conjonctivite   | photophobie, sécheresse oculaire, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire   | glaucome, trouble du mouvement oculaire, révulsion oculaire, bord de la paupière croûteux, syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire) <sup>c</sup> |  |  |
| <b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>               |  |   | vertiges, acouphènes, douleur auriculaire   |  |  |  |
| <b>Affections cardiaques</b>                                  |  | tachycardie   | fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, électrocardiogramme anormal, palpitations | arythmie sinusale  |  |  |
| <b>Affections vasculaires</b>                                 |  | hypertension  | hypotension, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur   | embolie pulmonaire, thrombose veineuse   |  |  |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> |  | dyspnée, douleur pharyngolaryngée, toux, épistaxis, congestion nasale | pneumonie d'aspiration, congestion pulmonaire, congestion des voies respiratoires, râles, sifflements,  | syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation  |  |  |



|   |  |   |   |  |              |   |
|---|--|---|---|--|--------------|---|
|   |  |   | dysphonie,<br>trouble<br>respiratoire   |  |              |   |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                     |  | douleur abdominale, gêne abdominale, vomissements, nausées, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire | incontinence fécale, fécalome, gastro-entérite, dysphagie, flatulence   | pancréatite, obstruction intestinale, gonflement de la langue, chéilite          | iléus        |   |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>      |  | rash, érythème  | urticaire, prurit, alopecie, hyperkératose, eczéma, sécheresse cutanée, décoloration de la peau, acné, dermatite séborrhéique, affection cutanée, lésion cutanée    | toxidermie, pellicules   | Angio-oedème | Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique |
| <b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>     |  | spasmes musculaires, douleur musculosquelettique, douleur dorsale, arthralgie   | augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, posture anormal, raideur articulaire, enflure des articulations, faiblesse musculaire, douleur au niveau du cou | rhabdomyolyse  |              |   |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>          |  | incontinence urinaire   | pollakiurie, rétention urinaire, dysurie  |  |              |   |
| <b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b> |  |   |   | syndrome de sevrage médicamenteux néonatal <sup>c</sup>                          |              |   |
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>  |  |   | dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, aménorrhée, trouble   | priapisme <sup>e</sup> , menstruation retardée, engorgement mammaire, accroisse- |              |   |

|   |  |   |   |   |  |  |
|---|--|---|---|---|--|--|
|   |  |   | menstruel <sup>d</sup> ,<br>gynécomastie,<br>galactorrhée,<br>dysfonctionnement<br>sexuelle,<br>douleur<br>mammaire, gêne<br>mammaire,<br>écoulement<br>vaginal                     | ment<br>mammaire,<br>écoulement<br>mammaire   |  |  |
| <b>Troubles<br/>généraux et<br/>anomalies au<br/>site<br/>d'administration</b>      |  | oedème <sup>d</sup> , pyrexie,<br>douleur<br>thoracique,<br>asthénie,<br>fatigue, douleur | oedème de la<br>face, frissons,<br>augmentation de<br>la température<br>corporelle,<br>démarche<br>anormale,<br>soif, gêne<br>thoracique,<br>malaise,<br>sensation<br>anormal, gêne | hypothermie,<br>diminution<br>de la<br>température<br>corporelle,<br>froideur des<br>extrémités,<br>syndrome de<br>sevrage<br>médicamenteux,<br>induration <sup>c</sup> |  |  |
| <b>Affections<br/>hépatobiliaires</b>   |  |   | augmentation des<br>transaminases<br>, augmentation<br>des gamma-<br>glutamyltransféra<br>ses,<br>augmentation des<br>enzymes<br>hépatiques   | jaunisse  |  |  |
| <b>Lésions,<br/>intoxications et<br/>complications<br/>liées aux<br/>procédures</b> |  | chute   | douleur liée aux<br>procédures  |   |  |  |

<sup>a</sup> Une hyperprolactinémie peut dans certains cas conduire à une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une anovulation, une galactorrhée, un trouble de la fertilité, une diminution de la libido et un dysfonctionnement érectile.

<sup>b</sup> Dans les essais contrôlés *versus* placebo, un diabète a été rapporté chez 0,18 % des sujets traités par la rispéridone comparé à un taux de 0,11 % dans le groupe placebo. L'incidence globale de tous les essais cliniques était de 0,43 % chez tous les sujets traités par la rispéridone.

<sup>c</sup> Non observé lors des études cliniques avec la rispéridone mais observé dans l'environnement post commercialisation avec la rispéridone.

<sup>d</sup> Un trouble extrapyramidal peut inclure: **parkinsonisme**, (hypersécrétion salivaire, rigidité musculo-squelettique, parkinsonisme, salivation, (phénomène de) roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, aspect figé du visage, contraction musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne, et réflexe palpébral anormal, tremblement parkinsonien de repos), **akathisie** (akathisie, agitation, hyperkinésie, et syndrome des jambes sans repos), tremblement, **dyskinésie** (dyskinésie, spasme musculaire, choréathétose, athétose, et myoclonie), dystonie. **Dystonie** inclut dystonie, spasme musculaire, hypertonie, torticolis, spasmes musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, révulsion oculaire, paralysie de la langue,

spasme du visage, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurthotonus, spasme de la langue, et trismus. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes sont inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.

L'**insomnie** inclut: insomnie initiale, insomnie au milieu de la nuit; la **convulsion** inclut: crise de Grand mal; le **trouble menstruel** inclut: menstruation irrégulière, oligoménorrhée; l'**œdème** inclut: œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet.

#### Effets indésirables observés avec les formulations à base de palipéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone, par conséquent, les profils des effets indésirables de ces composés (incluant les deux formulations orale et injectable) s'appliquent l'un à l'autre. En plus des effets indésirables ci-dessus, l'effet indésirable suivant a été observé lors de l'utilisation de produits à base de palipéridone et peut être attendu avec la rispéridone.

**Affections cardiaques:** syndrome de tachycardie orthostatique posturale

#### *Effets de classe*

Comme pour d'autres antipsychotiques, de très rares cas d'allongement du QT ont été rapportés après commercialisation de la rispéridone. Les autres effets cardiaques de classe rapportés avec les antipsychotiques qui allongent l'intervalle QT incluent arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite, arrêt cardiaque et torsade de pointes.

#### *Thromboembolie veineuse*

Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques (fréquence inconnue).

#### *Prise de poids*

Les pourcentages de patients adultes schizophrènes traités par rispéridone et placebo et atteignant le critère de prise de poids  $\geq 7\%$  ont été comparés dans une analyse poolée d'essais contrôlés *versus* placebo d'une durée de 6 à 8 semaines, montrant une incidence significativement plus élevée de prise de poids dans le groupe rispéridone (18 %) comparé au placebo (9 %). Dans un pool d'études cliniques contrôlées *versus* placebo d'une durée de 3 semaines chez des adultes présentant un accès maniaque aigu, l'incidence de prise de poids  $\geq 7\%$  en fin d'étude était comparable dans les groupes rispéridone (2,5 %) et placebo (2,4 %), et était légèrement supérieure dans le groupe contrôle actif (3,5 %).

Dans une population d'enfants et d'adolescents présentant des troubles des conduites et d'autres troubles de comportement perturbateur, dans les études long terme, la prise de poids était en moyenne de 7,3 kg après 12 mois de traitement. Le gain de poids attendu pour des enfants normaux de 5-12 ans est de 3 à 5 kg par an. Entre 12-16 ans, une prise de poids de l'ordre de 3 à 5 kg par an est maintenue chez les filles, alors que les garçons prennent environ 5 kg par an.

#### Informations complémentaires concernant des populations particulières

Les effets indésirables qui ont été rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients âgés déments ou chez les patients pédiatriques que dans la population adulte sont décrits ci-dessous:

#### *Patients âgés déments*

Les accidents ischémiques transitoires et les accidents vasculaires cérébraux sont des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques avec une fréquence de respectivement 1,4 % et 1,5 %, chez les patients âgés déments. Les effets indésirables suivants ont également été rapportés avec une fréquence  $\geq 5\%$  chez les patients âgés déments et avec une fréquence au moins double de la fréquence observée dans d'autres populations adultes: infection urinaire, oedème périphérique, léthargie, et toux.

### *Patients pédiatriques*

En règle générale, on peut présumer que les effets indésirables chez les enfants soient de nature similaire à ceux observés chez les adultes. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence  $\geq 5\%$  chez les patients pédiatriques (5 à 17 ans) et avec une fréquence au moins double de la fréquence observée dans les essais cliniques réalisés chez des adultes: somnolence/sédation, fatigue, céphalée, augmentation de l'appétit, vomissement, infections respiratoires hautes, congestion nasale, douleurs abdominales, sensation de vertige, toux, pyrexie, tremblement, diarrhée, et énurésie. L'effet d'un traitement long terme par la rispéridone sur la maturation sexuelle et la taille n'a pas été adéquatement étudié (voir la rubrique 4.4, sous-rubrique 'Population pédiatrique').

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

#### **Belgique**

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9 Surdosage**

### *Symptômes*

En général, les signes et symptômes rapportés sont ceux résultant d'une exacerbation des effets pharmacologiques connus de la rispéridone. Ils incluent somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, et symptômes extrapyramidaux. Au cours de surdosages, un allongement de l'intervalle QT et des convulsions ont été rapportés. Des torsades de pointes ont été rapportés dans le cadre de surdosage associant rispéridone et la paroxétine.

En cas de surdosage aigu, l'implication possible de plusieurs médicaments doit être prise en compte.

### *Traitement*

Etablir et maintenir l'accès aux voies aériennes supérieures et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Un lavage gastrique (après intubation, si le patient est inconscient) et l'administration de charbon activé ainsi qu'un laxatif doivent être envisagés uniquement lorsque la prise du médicament est intervenue moins d'une heure avant. La surveillance cardiovasculaire doit commencer immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique en continu pour détecter d'éventuelles arythmies.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à rispéridone. Des mesures appropriées de maintien des fonctions vitales doivent donc être mises en œuvre. L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles que l'administration de solutés de remplissage et/ou d'agents sympathomimétiques. En cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un médicament anticholinergique doit être administré. Une supervision et un suivi médical rapprochés doivent être poursuivis jusqu'au rétablissement du patient.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres antipsychotiques, code ATC: N05AX08.

#### Mécanisme d'action

La rispéridone est un antagoniste monoaminergique sélectif possédant des propriétés uniques. Elle a une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub>. La rispéridone se lie également aux récepteurs alpha1-adrénrgiques et, à un moindre degré, aux récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> et alpha2-adrénrgiques. La rispéridone n'a pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques. Bien que la rispéridone soit un puissant antagoniste D<sub>2</sub>, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle diminue moins la motricité et entraîne moins de catalepsie que les neuroleptiques conventionnels. L'équilibre entre l'antagonisme sérotoninergique et l'antagonisme dopaminergique peut diminuer la susceptibilité aux effets extrapyramidaux et élargit l'effet thérapeutique aux symptômes négatifs et affectifs de la schizophrénie.

#### Effets pharmacodynamiques

#### Efficacité et sécurité clinique

##### *Schizophrénie*

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement de courte durée de la schizophrénie a été établie dans 4 études, d'une durée de 4 à 8 semaines, dans lesquelles 2500 patients répondant aux critères de schizophrénie du DSM-IV ont été inclus. Dans une étude de 6 semaines, contrôlée *versus* placebo comprenant une adaptation posologique jusqu'à des doses de 10 mg/jour administrées 2 fois par jour, la rispéridone était supérieure au placebo sur le score total à la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Dans une étude de 8 semaines, contrôlée *versus* placebo portant sur 4 doses fixes de rispéridone (2, 6, 10, et 16 mg/jour, administrées 2 fois par jour), les 4 groupes rispéridone ont été supérieurs au placebo sur le score total de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Dans une étude de 8 semaines, comparant 5 doses fixes de rispéridone (1, 4, 8, 12, et 16 mg/jour, administrées 2 fois par jour), les groupes rispéridone 4, 8 et, 16 mg/jour étaient supérieurs au groupe rispéridone 1 mg/jour sur le score total PANSS. Dans une étude de 4 semaines contrôlée *versus* placebo comparant deux doses fixes de rispéridone (4 et 8 mg/jour administrées une fois par jour), les deux groupes rispéridone étaient supérieurs au placebo sur plusieurs items de la PANSS, incluant le score total PANSS et un critère de réponse (> 20 % de diminution du score total PANSS). Dans une étude à long terme, les patients ambulatoires répondant majoritairement aux critères de schizophrénie du DSM-IV et qui avaient été cliniquement stables pendant au moins 4 semaines sous un médicament antipsychotique ont été traités après randomisation par la rispéridone 2 à 8 mg/jour ou à l'halopéridol pendant 1 à 2 ans pour évaluer les rechutes. Les patients recevant de la rispéridone ont présenté un délai avant rechute significativement plus long pendant cette période de temps que ceux recevant de l'halopéridol.

##### *Episodes maniaques dans les troubles bipolaires*

L'efficacité de la rispéridone en monothérapie dans le traitement en aigu des épisodes maniaques associés au trouble bipolaire de type I a été démontrée dans 3 études en double aveugle, en monothérapie, contrôlées *versus* placebo portant sur environ 820 patients présentant un trouble bipolaire de type I, selon les critères du DSM-IV. Dans ces 3 études, la rispéridone 1 à 6 mg/jour (dose initiale de 3 mg dans deux études et de 2 mg dans une étude) a été statistiquement supérieure au placebo sur le critère primaire défini *a priori*, c'est-à-dire la variation du score total de l'échelle de la Young Mania Rating Scale (YMRS) à 3 semaines par rapport à la valeur initiale. Les résultats sur les

critères secondaires d'efficacité étaient généralement cohérents avec les résultats sur le critère primaire. Le pourcentage de patients présentant une diminution  $\geq 50$  % du score total à la YMRS à 3 semaines par rapport au score initial était significativement plus élevé pour la rispéridone que pour le placebo. Une des 3 études comportait un bras halopéridol et une phase d'entretien en double aveugle de 9 semaines. L'efficacité a été maintenue pendant la phase d'entretien de 9 semaines en double aveugle. La variation du score total YMRS par rapport à la valeur initiale a montré une amélioration continue et a été comparable entre la rispéridone et l'halopéridol à la semaine 12.

L'efficacité de la rispéridone associée aux thymorégulateurs a été démontrée dans le traitement de l'accès maniaque dans une des deux études de 3 semaines en double aveugle chez environ 300 patients répondant aux critères de trouble bipolaire de type I du DSM-IV. Dans une étude de 3 semaines, la rispéridone à la dose de 1 à 6 mg/jour, dose initiale 2 mg/jour, associée au lithium ou au valproate a été supérieure au lithium ou au valproate seuls en fin d'étude sur le critère primaire prédéfini, c'est-à-dire la variation du score total YMRS par rapport à la ligne de base à la 3<sup>ème</sup> semaine. Dans une seconde étude de 3 semaines, la rispéridone à la dose de 1 à 6 mg/jour, dose initiale 2 mg/jour, associée au lithium, au valproate ou à la carbamazépine, n'a pas été supérieure au lithium, au valproate ou à la carbamazépine seuls dans la réduction du score total YMRS. Une explication possible de l'échec de cette étude a été l'induction par la carbamazépine de la clairance de la rispéridone et de la 9-hydroxy-rispéridone résultant en des taux sub-thérapeutiques de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone. En excluant le groupe carbamazépine de l'analyse post-hoc, la rispéridone associée au lithium ou au valproate était supérieure au lithium ou valproate seuls sur la réduction du score total de la YMRS.

#### *Aggressivité persistante dans la démence*

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement des symptômes psycho-comportementaux de la démence (SCPD), qui inclus des troubles comportementaux tels que agressivité, agitation, psychose, déambulation et troubles affectifs a été démontrée dans 3 études, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo chez 1150 patients âgés avec une démence modérée à sévère. Une étude a été réalisée à doses fixes de 0,5, 1, et 2 mg/jour. Deux études à doses flexibles incluant des groupes de doses de rispéridone comprises entre 0,5 et 4 mg/jour et 0,5 et 2 mg/jour, respectivement. La rispéridone a montré une efficacité statistiquement et cliniquement supérieure dans le traitement de l'agressivité, et à un moindre degré de l'agitation et de la psychose chez des patients âgés déments (tels que mesurée par la Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD] et au Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). La taille de l'effet de la rispéridone était indépendante du score du Mini-Mental State Examination (MMSE) (et par conséquent de la sévérité de la démence); des propriétés sédatives de la rispéridone; de la présence ou de l'absence de psychose; et du type de démence, Maladie d'Alzheimer, démence vasculaire, ou mixte (Voir également rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

##### *Trouble des conduits*

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement à court terme des comportements perturbateurs a été démontrée au cours d'études contrôlées *versus* placebo chez environ 240 patients âgés de 5 à 12 ans présentant des Troubles de comportement perturbateur (TCP) selon les critères du DSM-IV et un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental léger ou modéré des troubles de l'apprentissage. Dans les deux études, la rispéridone aux doses de 0,02 à 0,06 mg/kg/jour était significativement supérieure au placebo sur le critère principal d'efficacité pré-établi, c'est-à-dire, la variation par rapport à la valeur initiale de la sous-échelle Problème de Conduites de la Ninsonger-Child Behavior Rating Form (N-CBRF) à la semaine 6.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Des études publiées ont révélé que les comprimés pelliculés de rispéridone et la solution buvable de rispéridone présentent une bioéquivalence proche. La rispéridone est métabolisée en 9-hydroxy-

rispéridone, qui a une activité pharmacologique comparable à celle de la rispéridone (*Voir Biotransformation et Elimination*).

#### *Absorption*

La rispéridone est complètement absorbée après administration orale, atteignant le pic des concentrations plasmatiques en 1 à 2 heures. La biodisponibilité orale absolue de la rispéridone est de 70 % (CV=25%). La biodisponibilité relative de la rispéridone à partir du comprimé est de 94 % (CV=10 %) comparé à une solution. L'absorption n'est pas modifiée par la nourriture et en conséquence la rispéridone peut être prise avec ou en dehors des repas. L'état d'équilibre de la rispéridone est atteint en 1 jour chez la majorité des patients. L'état d'équilibre de la 9-hydroxy-rispéridone est atteint 4-5 jours après administration.

#### *Distribution*

La rispéridone se distribue rapidement. Le volume de distribution est de 1-2 l/kg. Dans le plasma, la rispéridone est liée à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. La liaison aux protéines plasmatiques de la rispéridone est de 90 %, celle de la 9-hydroxy-rispéridone de 77 %.

#### *Biotransformation et Elimination*

La rispéridone est métabolisée par le CYP 2D6 en 9-hydroxy-rispéridone, dont l'activité pharmacologique est similaire à celle de la rispéridone. L'ensemble rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone constitue la fraction antipsychotique active. Le CYP 2D6 est soumis au polymorphisme génétique. Les métaboliseurs rapides du CYP 2D6 métabolisent rapidement la rispéridone en 9-hydroxy-rispéridone, alors que les métaboliseurs lents du CYP 2D6 la métabolise beaucoup plus lentement. Bien que les métaboliseurs rapides aient des concentrations plus faibles en rispéridone et plus élevées en 9-hydroxy-rispéridone que les métaboliseurs lents, la pharmacocinétique de l'ensemble rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone (c'est-à-dire de la fraction antipsychotique active), après administrations uniques et répétées, est similaire chez les métaboliseurs rapides et lents du CYP 2D6.

Une autre voie métabolique de la rispéridone est la N-déalkylation. Les études *in vitro* sur microsomes de foies humains ont montré que la rispéridone à des concentrations plasmatiques cliniquement significatives n'inhibe pas de manière substantielle le métabolisme des médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, incluant le CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4, et CYP 3A5. Une semaine après administration, 70 % de la dose est excrétée dans les urines et 14 % dans les fèces. Dans les urines, la rispéridone plus la 9-hydroxy-rispéridone représentent 35-45 % de la dose. Le reste correspond à des métabolites inactifs. Après administration orale à des patients psychotiques, la rispéridone est éliminée avec une demi-vie d'environ 3 heures. La demi-vie d'élimination de la 9-hydroxy-rispéridone et de la fraction antipsychotique active est de 24 heures.

#### *Linéarité/non-linéarité*

Les concentrations plasmatiques de la rispéridone sont dose-proportionnelles dans la gamme des doses thérapeutiques.

#### *Sujet âgé, insuffisant hépatique et insuffisant renal*

Une étude pharmacocinétique avec rispéridone par voie orale à dose unique a montré des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active plus élevées en moyenne de 43 %, une demi-vie plus longue de 38 % et une diminution de 30 % de la clairance de la fraction antipsychotique active chez le sujet âgé. Chez les adultes présentant une altération modérée de la fonction rénale, la clairance de la fraction active était d'environ 48 % de la clairance des jeunes adultes

sains. Chez les adultes présentant une altération sévère de la fonction rénale, la clairance de la fraction active était d'environ 31% de la clairance des jeunes adultes sains. La demi-vie de la fraction active était de 16,7 heures chez les jeunes adultes, de 24,9 heures chez les adultes présentant une altération modérée de la fonction rénale (soit environ 1,5 fois plus longtemps que chez les jeunes adultes), et de 28,8 heures chez ceux présentant une altération sévère de la fonction rénale (soit environ 1,7 fois plus longtemps que chez les jeunes adultes).

Les concentrations plasmatiques de rispéridone sont inchangées chez le patient insuffisant hépatique, mais la fraction libre moyenne de la rispéridone dans le plasma est augmentée de 37,1 %.

La clairance orale et la demi-vie d'élimination de la rispéridone et de sa fraction active chez les adultes présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'étaient

### *Patients pédiatriques*

La pharmacocinétique de la rispéridone, de la 9-hydroxy-rispéridone et de la fraction antipsychotique active chez l'enfant est similaire à celle de l'adulte.

### *Sexe, origine ethnique et tabagisme*

Une analyse de pharmacocinétique de population a révélé l'absence d'effet apparent du sexe, de l'origine ethnique ou du tabagisme sur la pharmacocinétique de la fraction antipsychotique active.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les études de toxicité (sub)chronique, dans lesquelles l'administration a débuté chez des rats et des chiens sexuellement immatures, des effets dose-dépendants ont été observés au niveau du tractus génital des mâles et des femelles et des glandes mammaires. Ces effets sont liés à une augmentation de la prolactine, résultant d'un blocage par la rispéridone de l'activité des récepteurs dopaminergiques-D2. De plus, les études sur culture de tissus suggèrent que la croissance cellulaire pourrait être stimulée par la prolactine dans les tumeurs du sein chez l'homme. La rispéridone n'est pas tératogène chez le rat et le lapin. Au cours des études de reproduction réalisées chez le rat avec la rispéridone, des effets indésirables ont été observés sur le comportement lors de l'accouplement des parents et sur le poids de naissance et la survie de la progéniture. Chez les rats, une exposition intrautérine à la rispéridone a été associée à des déficits cognitifs chez l'adulte. D'autres antagonistes dopaminergiques, lorsqu'ils ont été administrés à des animaux gravides, ont entraîné des effets délétères sur les capacités de développement moteur et d'apprentissage de la progéniture.

Dans une étude de toxicité chez de jeunes rats, une augmentation de la mortalité chez les petits et un retard du développement physique ont été observés. Dans une étude de 40 semaines chez de jeunes chiens, la maturation sexuelle a été retardée. D'après l'AUC, la croissance des os longs chez les chiens n'a pas été affectée lors d'une exposition 3,6 fois supérieure à la dose humaine maximale utilisée chez l'adolescent (1,5 mg/jour); alors que des effets sur les os longs et la maturation sexuelle ont été observés lors d'une exposition 15 fois supérieure à la dose humaine maximale utilisée chez l'adolescent.

La rispéridone ne s'est pas révélée génotoxique sur une batterie de tests. Dans les études de cancérogenèse orale réalisées avec la rispéridone chez le rat et chez la souris, il a été observé une augmentation de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris) et des adénomes du pancréas endocrine (rat), et de la glande mammaire (chez les deux espèces). Ces tumeurs peuvent être dues à un antagonisme D2 prolongé et à une hyperprolactinémie. La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en terme de risque pour l'espèce humaine est inconnue. *In vitro* et *in vivo*, les modèles animaux montrent que des doses élevées de rispéridone peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT, qui a été associé à une augmentation théorique du risque de torsades de pointes chez les patients.



## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Comprimés pelliculés

##### NOYAU:

Lactose monohydraté – laurilsulfate de sodium – cellulose microcristalline – amidon de maïs – stéarate de magnésium – silice colloïdale.

##### PELLICULAGE:

1 mg:

Dioxyde de titane (E 171) – polydextrose – hypromellose 3 cP – hypromellose 6 cP – citrate de triéthyle – hypromellose 50 cP – macrogol 8000.

2 mg:

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé – dioxyde de titane (E 171) – macrogol 3350 – talc – jaune FD&C #6/ laque aluminique de jaune orangé S (E 110).

3 mg:

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé – dioxyde de titane (E 171) – macrogol 3350 – talc – laque aluminique de jaune de quinoléine (E 104) – jaune FD&C #6/ laque aluminique de jaune orangé S (E 110).

4 mg:

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé – dioxyde de titane (E 171) – macrogol 3350 – talc – laque aluminique de jaune de quinoléine (E 104) – bleu FD&C #2/ laque aluminique d'indigotine (E 132).

6 mg:

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé – dioxyde de titane (E 171) – macrogol 3350 – talc – laque aluminique de jaune de quinoléine (E 104) – oxyde de fer jaune (E 172) – jaune FD&C #6/ laque aluminique de jaune orangé S (E 110).

8 mg:

Polydextrose – dioxyde de titane (E 171) – hypromellose 3 cP – hypromellose 6 cP – triacétate de glycérol – bleu FD&C #2/ laque aluminique d'indigotine (E 132) – macrogol 8000.

#### Solution buvable

Acide benzoïque (E 210) – acide tartrique (E 334) – solution de sorbitol 70 % - hydroxyde de sodium  
\* - eau purifiée

\* pour adaptation du pH, si nécessaire

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

Comprimés pelliculés: 3 ans. Durée de conservation après la première ouverture (pilulier): 8 semaines.

Solution buvable: 24 mois. Durée de conservation après la première ouverture: 4 mois.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Risperidone EG comprimés pelliculés: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Plaquette: Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pilulier: A conserver dans le pilulier d'origine à l'abri de la lumière.

Risperidone EG 1 mg/ml solution buvable:

Pas de précautions particulières de conservation.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

### Comprimés pelliculés

Emballage sous plaquettes en PVC/PE/PCTFE-Aluminium.

Risperidone EG 1 mg comprimés pelliculés: 6, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100 (5 x 20) comprimés. 120 comprimés uniquement pour un usage hospitalier.

Risperidone EG 2 mg – 3 mg – 4 mg – 6 mg – 8 mg comprimés pelliculés: 6, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100 (5 x 20) comprimés. 120 comprimés uniquement pour un usage hospitalier.

Pilulier (HDPE)

Risperidone EG 1 mg – 2 mg – 3 mg – 4 mg – 6 mg comprimés pelliculés: 50, 100 comprimés

### Solution buvable

Flacon en verre de couleur ambre (type III) muni d'une fermeture de sécurité enfant (PP) et d'une pipette graduée avec un porte-pipette (corps (PP) avec piston (HDPE)) 30, 60, 100 ml.

500 (5 x 100) ml uniquement pour un usage hospitalier.

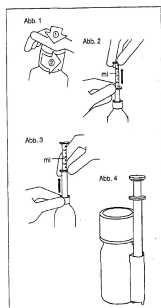
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

*Instructions pour l'ouverture du flacon (30 ml; 60 ml; 100 ml) et l'utilisation de la pipette doseuse:*

Chaque flacon est équipé d'une pipette doseuse et d'un porte-pipette. Le flacon est muni d'un bouchon à vis avec fermeture de sécurité enfant.

1. Pour ouvrir le flacon, enfoncez le bouchon tout en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Dévissez le bouchon et enlevez-le du flacon.
2. Insérez la pipette doseuse dans le flacon. Pour obtenir la dose correcte, tenez l'anneau inférieur (transparent) d'une main et tirez l'anneau supérieur (blanc) de la pipette vers le haut jusqu'à l'alignement du niveau sur la marque correspondant à la posologie nécessaire (en ml ou mg).
3. En tenant l'anneau inférieur (transparent), enlevez prudemment la pipette du flacon. Videz le contenu de la pipette dans un verre contenant un peu de liquide (pas d'alcool ni de thé vert ou noir), en enfonçant l'anneau supérieur (blanc) vers le bas. Refermez le flacon et rincez la pipette avec de l'eau. Conservez le flacon et la pipette ensemble, au même endroit.
4. Pour attacher la pipette au flacon, enlevez la feuille autocollante située sur le porte-pipette. Collez le porte-pipette sur le flacon, en position verticale et de manière à ce que le bord pointe vers le bas et l'ouverture pointe vers le haut. Insérez la pipette dans le porte-pipette pour former une seule unité.



Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Risperidone EG 1 mg comprimés pelliculés (plaquette): BE329761  
Risperidone EG 1 mg comprimés pelliculés (pilulier): BE509502  
Risperidone EG 2 mg comprimés pelliculés (plaquette): BE329777  
Risperidone EG 2 mg comprimés pelliculés (pilulier): BE509511  
Risperidone EG 3 mg comprimés pelliculés (plaquette): BE329786  
Risperidone EG 3 mg comprimés pelliculés (pilulier): BE509520  
Risperidone EG 4 mg comprimés pelliculés (plaquette): BE329795  
Risperidone EG 4 mg comprimés pelliculés (pilulier): BE509564  
Risperidone EG 6 mg comprimés pelliculés (plaquette): BE329804  
Risperidone EG 6 mg comprimés pelliculés (pilulier): BE509573  
Risperidone EG 8 mg comprimés pelliculés (plaquette): BE329813  
Risperidone EG 1 mg/ml solution buvable: BE329752

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 09/12/2008  
Date de dernier renouvellement : 17/08/2016

**10. DATE D'APPROBATION /DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d' approbation du texte: 02/2024  
Date de mise à jour de texte: 01/2024