

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Risperidon Sandoz 1 mg comprimés pelliculés
Risperidon Sandoz 2 mg comprimés pelliculés
Risperidon Sandoz 3 mg comprimés pelliculés
Risperidon Sandoz 4 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Risperidon Sandoz 1 mg comprimés pelliculés : un comprimé contient 1 mg de rispéridone.
Risperidon Sandoz 2 mg comprimés pelliculés : un comprimé contient 2 mg de rispéridone.
Risperidon Sandoz 3 mg comprimés pelliculés : un comprimé contient 3 mg de rispéridone.
Risperidon Sandoz 4 mg comprimés pelliculés : un comprimé contient 4 mg de rispéridone.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé Risperidon Sandoz 1 mg contient 52,5 mg lactose monohydraté.
Chaque comprimé Risperidon Sandoz 2 mg contient 105,0 mg lactose monohydraté.
Chaque comprimé Risperidon Sandoz 3 mg contient 157,5 mg lactose monohydraté.
Chaque comprimé Risperidon Sandoz 4 mg contient 210,0 mg lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Risperidon Sandoz 1 mg comprimés pelliculés : comprimé blanc, ovale avec une barre de fractionnement et la marque « 1 » sur une face.
Risperidon Sandoz 2 mg comprimés pelliculés : comprimé de couleur abricot, ovale avec une barre de fractionnement et la marque « 2 » sur une face.
Risperidon Sandoz 3 mg comprimés pelliculés : comprimé jaune, ovale avec une barre de fractionnement et la marque « 3 » sur une face.
Risperidon Sandoz 4 mg comprimés pelliculés : comprimé vert, ovale avec une barre de fractionnement et la marque « 4 » sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La rispéridone est indiquée pour le traitement de la schizophrénie.

Rispéridone est indiqué pour le traitement d'épisodes maniaques modérés à sévères, associés aux troubles bipolaires.

Rispéridone est indiqué pour le traitement à court terme (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez des patients souffrant de démence d'Alzheimer modérée à sévère, ne répondant pas aux mesures non pharmacologiques, lorsque ces patients constituent une menace pour eux-mêmes ou les autres.

Risperidone est indiqué pour le traitement symptomatique à court terme (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le cadre d'un trouble des conduites chez des enfants à partir de 5 ans et des adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental, diagnostiqué selon les critères du DSM-IV, chez qui la sévérité des comportements agressifs ou perturbateurs nécessite un traitement pharmacologique. Le traitement pharmacologique devra faire partie intégrante d'un programme thérapeutique global, incluant une intervention psychosociale et éducationnelle. Il est recommandé que la rispéridone soit prescrite par un spécialiste en neuropédiatrie et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou par des médecins très familiers du traitement du trouble des conduites chez les enfants et les adolescents.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Schizophrénie

Adultes

Risperidone peut être administré une ou deux fois par jour.

Les patients doivent commencer par 2 mg/jour de rispéridone. Le deuxième jour, la posologie peut être augmentée à 4 mg.

Par la suite, la posologie peut être maintenue inchangée ou être individualisée, le cas échéant. Pour la plupart des patients, une dose quotidienne de 4 à 6 mg suffit. Chez certains patients, une phase de titration plus lente et une dose d'attaque et d'entretien plus basse peuvent être appropriées.

Des doses supérieures à 10 mg/jour n'ont pas montré une efficacité supérieure à celle de doses plus faibles, et elles peuvent augmenter l'incidence de symptômes extrapyramidaux. La sécurité de doses supérieures à 16 mg/jour n'ayant pas été évaluée, elles ne sont dès lors pas recommandées.

Personnes âgées

On recommande une dose initiale de 0,5 mg deux fois par jour. Cette posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,5 mg deux fois par jour, jusqu'à une dose de 1 à 2 mg deux fois par jour.

Population pédiatrique

La rispéridone ne doit pas être utilisée chez l'enfant atteint de schizophrénie en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Épisodes maniaques dans le trouble bipolaire

Adultes

Risperidone doit être administré une fois par jour, en commençant par une dose de 2 mg. En cas de nécessité, les adaptations posologiques doivent s'effectuer à intervalles d'au moins 24 heures et par paliers de 1 mg par jour. La rispéridone peut être administrée à des doses flexibles comprises entre 1 et 6 mg par jour afin d'optimiser le niveau d'efficacité et la sécurité pour chaque patient. Les doses quotidiennes supérieures à 6 mg de rispéridone n'ont pas été étudiées chez des patients souffrant d'épisodes maniaques.

Comme avec tous les traitements symptomatiques, la poursuite de l'utilisation de rispéridone doit être continuellement évaluée et justifiée.

Personnes âgées

On recommande une dose initiale de 0,5 mg deux fois par jour. Cette posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,5 mg deux fois par jour, jusqu'à une dose de 1 à 2 mg deux fois par jour. La prudence est de rigueur compte tenu de l'expérience clinique limitée chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

La rispéridone ne doit pas être utilisée chez l'enfant atteint de manie bipolaire en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité.

Agressivité persistante chez des patients souffrant de démence d'Alzheimer modérée à sévère

On recommande une dose initiale de 0,25 mg deux fois par jour. Si nécessaire, cette posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,25 mg deux fois par jour, mais pas plus souvent que tous les deux jours. La dose optimale est de 0,5 mg deux fois par jour pour la plupart des patients. Cependant, certains patients peuvent avoir besoin de doses allant jusqu'à 1 mg deux fois par jour.

Rispéridone ne doit pas être utilisé plus de 6 semaines chez les patients souffrant d'agressivité persistante dans le cadre d'une démence d'Alzheimer. Durant le traitement, les patients doivent être évalués fréquemment et régulièrement, et la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée.

Trouble des conduites

Population pédiatrique:

Enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans

Pour les sujets ≥ 50 kg, une dose initiale de 0,5 mg une fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,5 mg une fois par jour, mais pas plus souvent que tous les deux jours. La dose optimale est de 1 mg une fois par jour pour la plupart des patients. Cependant, certains patients peuvent avoir besoin de 0,5 mg une fois par jour, tandis que d'autres auront besoin de 1,5 mg une fois par jour. Pour les sujets < 50 kg, une dose initiale de 0,25 mg une fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,25 mg une fois par jour, mais pas plus souvent que tous les deux jours. La dose optimale est de 0,5 mg une fois par jour pour la plupart des patients. Cependant, certains patients peuvent avoir besoin de 0,25 mg une fois par jour, tandis que d'autres auront besoin de 0,75 mg une fois par jour.

Comme avec tous les traitements symptomatiques, la poursuite de l'utilisation de rispéridone doit être continuellement évaluée et justifiée.

Rispéridone n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 5 ans, étant donné le manque d'expérience à propos de cette affection chez les enfants de moins de 5 ans.

Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique

Les patients souffrant d'insuffisance rénale ont une capacité d'élimination de la fraction antipsychotique active inférieure à celle des adultes ayant une fonction rénale normale. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique présentent des augmentations de la concentration plasmatique de la fraction libre de rispéridone.

Indépendamment de l'indication, il faut diminuer de moitié la dose initiale et la dose d'entretien, et la titration posologique doit être plus lente chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Rispéridone doit être utilisé avec prudence chez ces groupes de patients.

Mode d'administration

Rispéridone est destiné à un usage oral. La prise d'aliments n'affecte pas l'absorption de rispéridone. Les comprimés pelliculés doivent être pris avec une quantité suffisante de liquide.

Lors de l'arrêt du traitement, une diminution progressive de la posologie est conseillée. On a très rarement décrit des symptômes de sevrage aigus, incluant nausées, vomissements, sudation et insomnie lors de l'arrêt brutal de doses élevées d'antipsychotiques (voir rubrique 4.8). Une récurrence des symptômes psychotiques est également possible, et on a rapporté l'apparition de mouvements involontaires (tels qu'akathisie, dystonie et dyskinésie).

Traitement antérieur par d'autres antipsychotiques

Lorsque c'est justifié médicalement, il est recommandé, lors de l'instauration du traitement par Risperidone, de procéder à une suppression progressive du traitement précédent. De même, si c'est justifié médicalement, le traitement par rispéridone peut être initié au moment où devait normalement avoir lieu l'injection d'antipsychotiques. La nécessité de poursuivre l'utilisation de médicaments antiparkinsoniens précédemment administrés doit être réévaluée périodiquement.

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 atteints de démence

Augmentation de la mortalité chez les personnes âgées atteintes de démence

Au cours d'une méta-analyse de 17 études contrôlées réalisées avec des antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, des patients âgés atteints de démence et traités par des antipsychotiques atypiques ont présenté une mortalité plus élevée que les patients ayant reçu le placebo. Dans des études contre placebo menées sur la rispéridone dans cette population, le taux de mortalité était de 4,0 % pour les patients traités par rispéridone orale, contre 3,1 % pour les patients sous placebo. L'odds ratio (95 % d'intervalle de confiance exact) était de 1,21 (0,7 – 2,1). L'âge moyen (fourchette) des patients décédés était de 86 ans (fourchette 67-100).

Les données de deux vastes études observationnelles ont montré que les patients âgés atteints de démence qui sont traités par des antipsychotiques conventionnels (typiques) présentent également un risque légèrement augmenté de décès par rapport à celles qui ne sont pas traitées. On ne dispose pas de données suffisantes pour donner une estimation solide de l'importance précise du risque, et on ne connaît pas la cause de l'augmentation du risque. On ne sait pas très bien dans quelle mesure les observations d'une mortalité augmentée faites dans les études observationnelles peuvent être attribuées à l'antipsychotique plutôt qu'à une ou plusieurs caractéristiques propre(s) aux patients.

Utilisation concomitante de furosémide

Dans les études contrôlées par placebo avec rispéridone chez des patients âgés atteints de démence, on a observé une incidence accrue de mortalité chez les patients traités par furosémide plus rispéridone (7,3 % ; âge moyen 89 ans, fourchette 75-97) par rapport aux patients traités par rispéridone seule (3,1 % ; âge moyen 84 ans, fourchette 70-96) ou furosémide seul (4,1 % ; âge moyen 80 ans, fourchette 67-90). L'augmentation de mortalité chez les patients traités par furosémide plus rispéridone a été observée dans deux des quatre études cliniques. L'utilisation concomitante de rispéridone et d'autres diurétiques (principalement des diurétiques thiazidiques utilisés à faibles doses) n'était pas associée à des découvertes similaires.

On n'a identifié aucun mécanisme physiopathologique expliquant cette observation, et on n'a pas observé d'éléments constants expliquant la cause du décès. Néanmoins, la prudence est de rigueur et les risques et bénéfices de cette association ou d'un traitement simultané par d'autres diurétiques puissants doivent être pris en considération avant le traitement.

On ne notait pas d'augmentation de l'incidence de mortalité parmi les patients prenant d'autres diurétiques en même temps qu'un traitement par rispéridone. Indépendamment du traitement, la déshydratation était un facteur de risque global de mortalité, et il faut dès lors soigneusement l'éviter chez les patients âgés atteints de démence.

Effets indésirables cérébrovasculaires (CVAE)

Un quasi-triplement du risque d'effets indésirables cérébrovasculaires a été observé avec certains antipsychotiques atypiques dans des études cliniques randomisées contre placebo portant sur une population atteinte de démence. Les données regroupées de six études avec rispéridone contrôlées par placebo, concernant essentiellement des patients âgés atteints de démence (>65 ans) ont montré que

les CVAE (sévères et non sévères, combinés) touchaient 3,3 % (33/1009) des patients traités par rispéridone et 1,2 % (8/712) des patients traités par un placebo. L'odds ratio (95 % d'intervalle de confiance exact) était de 2,96 (1,34 – 7,50). Le mécanisme de cette augmentation du risque est inconnu. On ne peut exclure un risque accru pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients. Rispéridone doit être utilisé prudemment chez les patients présentant des facteurs de risque pour les accidents vasculaires cérébraux.

Le risque de CVAE était significativement plus élevé chez les patients souffrant d'une démence mixte ou vasculaire par rapport à la démence d'Alzheimer. Dès lors, les patients souffrant d'autres types de démences que la démence d'Alzheimer ne seront pas traités par rispéridone.

Il est conseillé aux médecins d'évaluer les risques et les bénéfices associés à l'utilisation de rispéridone chez des patients âgés atteints de démence, en tenant compte des éléments prédictifs du risque d'accident vasculaire cérébral pour le patient individuel. Les patients/soignants doivent être avertis de rapporter immédiatement tout signe et symptôme d'un CVAE potentiel, comme faiblesse brutale ou engourdissement au niveau du visage, des bras ou des jambes, et problèmes d'élocution ou de vision. Toutes les options thérapeutiques seront envisagées sans délai, y compris l'arrêt de la rispéridone.

Rispéridone ne sera utilisé qu'à court terme en cas d'agressivité persistante chez des patients atteints de démence d'Alzheimer modérée à sévère, pour compléter des approches non pharmacologiques ayant eu une efficacité limitée ou nulle et si ces patients constituent un danger potentiel pour eux-mêmes ou les autres.

Les patients doivent être réévalués régulièrement, et la nécessité de poursuivre le traitement doit être réexaminée.

Hypotension orthostatique

Compte tenu de l'activité alpha-antagoniste de la rispéridone, une hypotension (orthostatique) peut apparaître, surtout lors de l'ajustement initial de la dose. Des rapports de pharmacovigilance ont décrit une hypotension cliniquement significative lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement antihypertenseur. Rispéridone doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires connues (par ex. insuffisance cardiaque, infarctus myocardique, troubles de la conduction, déshydratation, hypovolémie ou troubles cérébrovasculaires), et la dose doit être augmentée progressivement selon les recommandations (voir rubrique 4.2). En cas d'hypotension, il faut envisager de réduire la dose.

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose ont été rapportés avec des antipsychotiques, y compris la rispéridone. Une agranulocytose a été très rarement rapportée (< 1/10 000 patients) après la commercialisation du médicament.

Les patients ayant des antécédents de numération faible et cliniquement significative des globules blancs (GB) ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent faire l'objet d'une surveillance pendant les premiers mois du traitement et l'arrêt du traitement par rispéridone doit être envisagé dès le premier signe d'une réduction cliniquement significative du nombre de GB en l'absence d'autres facteurs étiologiques.

Les patients ayant une neutropénie cliniquement significative doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en vue de détecter une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection, et ils doivent être traités rapidement si ces symptômes ou signes apparaissent.

Les patients ayant une neutropénie sévère (nombre absolu de neutrophiles < $1 \times 10^9/l$) doivent arrêter le traitement par rispéridone et il faut surveiller leur nombre de GB jusqu'au rétablissement d'une valeur normale.

Dyskinésies tardives /symptômes extrapyramidaux (TD/EPS)

Les médicaments dotés de propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques ont été associés à l'induction de dyskinésies tardives caractérisées par des mouvements rythmiques involontaires, surtout de la langue et/ou du visage. L'apparition de symptômes extrapyramidaux est un facteur de risque pour les dyskinésies tardives. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésies tardives, il faut envisager l'arrêt de tous les antipsychotiques.

Il convient de faire preuve de prudence chez les patients recevant des psychostimulants (ex. : le méthylphénidate) et de la rispéridone en concomitance, étant donné que des symptômes extrapyramidaux pourraient survenir au moment d'ajuster un ou les deux médicaments. Il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement stimulant (voir rubrique 4.5).

Syndrome malin des neuroleptiques (NMS)

Le syndrome malin des neuroleptiques - caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase - a été rapporté avec les antipsychotiques. Des signes supplémentaires peuvent inclure myogloburie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Dans cette éventualité, il faut arrêter tous les antipsychotiques, y compris la rispéridone.

Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy

Les médecins doivent mettre en balance les risques et les bénéfices de la prescription d'antipsychotiques, y compris la rispéridone, à des patients souffrant de la maladie de Parkinson ou d'une démence à corps de Lewy (DLB). La maladie de Parkinson peut s'aggraver sous rispéridone. Les deux groupes de patients peuvent courir un risque accru de syndrome malin des neuroleptiques et présenter une sensibilité accrue aux médicaments antipsychotiques ; ces patients ont été exclus des études cliniques. La manifestation de cette sensibilité accrue peut inclure confusion, obnubilation, instabilité posturale avec chutes fréquentes, ainsi que des symptômes extrapyramidaux.

Hyperglycémie et diabète

Une hyperglycémie, un diabète ou une exacerbation d'un diabète préexistant a été rapportée durant le traitement par rispéridone. Dans certains cas, on a rapporté une augmentation préalable du poids corporel, ce qui peut constituer un facteur prédisposant. Une association avec une cétoacidose a été rapportée dans de très rares cas, et rarement avec un coma diabétique. Une surveillance clinique appropriée est conseillée, conformément aux directives utilisées pour les antipsychotiques. Les patients traités avec un antipsychotique atypique quel qu'il soit, y compris la rispéridone, doivent être surveillés afin de détecter des symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse), et les patients diabétiques doivent être surveillés régulièrement sous l'angle d'une détérioration du contrôle glycémique.

Gain de poids

Un gain de poids significatif a été rapporté avec l'utilisation de rispéridone. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est un effet indésirable fréquent du traitement par la 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. Risperidon Sandoz 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 la commercialisation du produit. Comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est de rigueur lors de la prescription de rispéridone à des patients souffrant de maladies cardiovasculaires connues, ayant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, une bradycardie ou des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), étant donné que ce médicament peut augmenter le risque d'effets arythmogènes, ainsi que lors de l'utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Convulsions

Rispéridone doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un antécédent de convulsions ou d'autres affections abaissant potentiellement le seuil convulsif.

Priapisme

Un traitement par rispéridone peut entraîner un priapisme en raison de ses effets antagonistes alpha adrénergiques.

Régulation de la température corporelle

Une perturbation de la capacité du corps de réduire la température corporelle centrale a été attribuée aux antipsychotiques. Des soins appropriés sont recommandés lors de la prescription de rispéridone à des patients confrontés à des situations pouvant contribuer à une élévation de la température corporelle centrale comme lors d'un exercice physique intense, d'une exposition à une chaleur extrême, d'un traitement concomitant doté d'une activité anticholinergique, ou sujets à la déshydratation.

Effet antiémétique

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

Insuffisance rénale et hépatique

Les patients ayant une insuffisance rénale ont une capacité moins élevée à éliminer la fraction antipsychotique active que les adultes avec fonction rénale normale. Les patients ayant une insuffisance hépatique présentent une augmentation des concentrations plasmatiques de la fraction libre de la rispéridone (voir rubrique 4.2).

Thromboembolie veineuse (TEV)

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, identifier tout facteur de risque potentiel de TEV avant et pendant le traitement par rispéridone et prendre des mesures préventives.

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé pendant une chirurgie de la cataracte chez des patients traités par des médicaments ayant un effet antagoniste sur les 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. Avant l'intervention chirurgicale, informer le chirurgien ophtalmologue concernant toute utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste sur les récepteurs alpha1a-adrénergiques. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par alpha1-bloquant avant la chirurgie de la cataracte n'a pas été établi et doit être évalué par rapport au risque lié à l'arrêt du traitement antipsychotique.

Population pédiatrique

Avant de prescrire de la rispéridone à un enfant ou un adolescent présentant un trouble des conduites, il faut pratiquer une évaluation complète des causes organiques et sociales du comportement agressif, comme la douleur ou les exigences inappropriées de l'entourage.

L'effet sédatif de la rispéridone doit être étroitement surveillé dans cette population, étant donné les conséquences possibles sur les facultés d'apprentissage. Une modification du moment d'administration de la rispéridone pourrait améliorer l'impact de la sédation sur les facultés d'attention des enfants et adolescents.

La rispéridone a été associée à des augmentations moyennes du poids corporel et de l'indice de masse corporelle (IMC). Mesure du poids de référence avant le traitement et le suivi régulier du poids sont recommandées. Les modifications de taille observées dans les études d'extension ouvertes à long terme se situaient dans les normes attendues pour l'âge. L'effet d'un traitement à long terme par rispéridone sur la maturation sexuelle et la taille n'a pas été étudié de manière adéquate.

En raison des effets potentiels d'une hyperprolactinémie prolongée sur la croissance et la maturation sexuelle des enfants et adolescents, il faudra envisager une évaluation endocrinologique clinique régulière, incluant des mesures de la taille, du poids, l'évaluation de la maturation sexuelle, le suivi des menstruations et d'autres effets potentiellement 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.

Durant un traitement par rispéridone, on recherchera également régulièrement des symptômes extrapyramidaux et d'autres troubles des mouvements.

Pour les recommandations posologiques spécifiques concernant les enfants et adolescents, voir rubrique 4.2.

Excipients

Risperidon Sandoz contient du lactose.

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) ne doivent pas prendre ce médicament.

Risperidon Sandoz 3 mg & 4 mg comprimés pelliculés :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, 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 d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsque la rispéridone est prescrite de façon concomitante avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques (par exemple, quinidine, disopyramide, procainamide, propafénone, amiodarone, sotalol), les antidépresseurs tricycliques (amitriptiline), les antidépresseurs tétracycliques (maprotiline), certains antihistaminiques, d'autres antipsychotiques, certains antipaludéens (quinine et

méfloquine) et certains médicaments entraînant des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), une bradycardie, ou ceux qui inhibent le métabolisme hépatique de la 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

Risperidon Sandoz 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 la rispéridone orale 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 exposition additive à la fraction antipsychotique active.

Psychostimulants

L'utilisation de psychostimulants (ex. : le méthylphénidate) en concomitance avec de la rispéridone peut entraîner des symptômes extrapyramidaux suite à l'ajustement d'un ou des deux traitements (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

La nourriture n'a pas d'incidence sur l'absorption de la 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 la 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 Risperidon Sandoz 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 la 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 Risperidon Sandoz 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 la 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 Risperidon Sandoz 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 la rispéridone est utilisée 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, le méthylphénidate) avec Risperidon Sandoz chez des enfants et des adolescents ne modifie pas la pharmacocinétique et l'efficacité de Risperidon Sandoz.

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 émanant de l'utilisation de rispéridone chez des femmes enceintes. La rispéridone n'était pas tératogène dans les études chez l'animal, mais on a observé d'autres types de toxicité reproductive (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques (y compris à la rispéridone) pendant le troisième trimestre de la grossesse risquent de présenter des effets indésirables, notamment des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage dont la sévérité et la durée peuvent varier après l'accouchement. Il y a eu des rapports d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblement, de somnolence, de détresse respiratoire ou de trouble alimentaire. Par conséquent, les nouveau-nés seront surveillés attentivement. La rispéridone ne sera utilisée pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité. S'il est nécessaire d'interrompre le médicament pendant la grossesse, l'arrêt ne doit pas être brutal.

Allaitement

Dans les études chez l'animal, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait. On a démontré que la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont également excrétées en petites quantités dans le lait maternel humain. On ne dispose pas de données concernant des réactions néfastes chez les nouveau-nés allaités. Dès lors, il faudra mettre en balance l'avantage de l'allaitement et les risques potentiels pour l'enfant.

Fertilité

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2, la rispéridone augmente les taux de prolactine. L'hyperprolactinémie peut inhiber la GnRH hypothalamique, ce qui induit une réduction de la sécrétion de la gonadotrophine hypophysaire pouvant à son tour inhiber la fonction de reproduction en altérant la stéroïdogénèse gonadique, tant chez les hommes que chez les femmes.

Aucun effet pertinent n'a été observé au cours des études non cliniques.

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

Risperidon Sandoz peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en raison d'effets potentiels sur le système nerveux et la vision (voir rubrique 4.8). Dès lors, il y a lieu de conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicules et de ne pas utiliser de machines avant de connaître leur sensibilité individuelle.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 10\%$) sont : parkinsonisme, sédation/somnolence, céphalées et insomnie.

Tous les EI suivants ont été rapportés avec la rispéridone au cours d'études cliniques et de l'expérience acquise après la commercialisation du médicament, par catégorie de fréquence estimée au cours des études cliniques. Les termes et fréquences suivants sont d'application : 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 $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et inconnu (estimation impossible sur la base des données disponibles).

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

Effets indésirables (EI) par classe de systèmes d'organes et par fréquence		
Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	EI
Infections et infestations	Fréquent	Pneumonie, grippe, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection de l'oreille, infection des voies

		urinaires
	Peu fréquent	Infection virale, amygdalite, cellulite, infection oculaire, infection localisée, acarodermatite, infection des voies respiratoires, cystite, onychomycose
	Rare	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie, diminution du nombre de globules blancs, anémie, thrombocytopénie, diminution de l'hématocrite, augmentation du nombre d'éosinophiles
	Rare	Agranulocytose ^c
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Rare	Réaction anaphylactique ^c
Affections endocriniennes	Fréquent	Hyperprolactinémie ^a
	Rare	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose dans les urines
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Prise de poids, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit
	Peu fréquent	Diabète ^b , anorexie, polydipsie, hyperglycémie, augmentation des taux sanguins de cholestérol, perte de poids
	Rare	Intoxication à l'eau ^c , hypoglycémie, hyperinsulinémie ^c , augmentation des taux sanguins de triglycérides
	Très rare	Acidocétose diabétique
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie ^d
	Fréquent	Dépression, anxiété, agitation, troubles du sommeil
	Peu fréquent	Etat confusionnel, manie, diminution de la libido, nervosité, cauchemars
	Rare	Catatonie, somnambulisme, troubles de conduites alimentaires liés au sommeil, anorgasmie, émoussement de l'affect
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sédation/somnolence, parkinsonisme ^d , céphalées
	Fréquent	Acathisie ^d , étourdissements, tremblements, dystonie ^d , dyskinésie ^d
	Peu fréquent	Dyskinésie tardive, ischémie au niveau cérébral, non réponse aux stimuli, perte de conscience, diminution du niveau de la conscience, convulsion ^d , syncope, hyperactivité psychomotrice, trouble de l'équilibre, coordination anormal, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie
	Rare	Syndrome malin des neuroleptiques, coma diabétique, trouble cérébrovasculaire, titubation céphalique
Affections oculaires	Fréquent	Vision floue, conjonctivite
	Peu fréquent	Hyperémie oculaire, sécheresse oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, photophobie
	Rare	Troubles du mouvement oculaire, révulsion oculaire,

		glaucome, croûtes sur le bord des paupières, syndrome de l'iris hypotonique (peropérateur) ^c
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Douleur auriculaire, acouphènes, vertiges
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie
	Peu fréquent	Bloc auriculoventriculaire, fibrillation auriculaire, troubles de la conduction, allongement de l'intervalle QT, anomalies de l'électrocardiogramme, bradycardie, palpitations
	Rare	Arythmies sinusales
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique, bouffées chaleur
	Rare	Embolie pulmonaire, thrombose veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	dyspnée, douleur pharyngolaryngée, toux, épistaxis, congestion nasale
	Peu fréquent	pneumonie d'aspiration, congestion pulmonaire, congestion des voies respiratoires, râles, sifflements, dysphonie, trouble respiratoire
	Rare	Syndrome d'apnées du sommeil, hyperventilation
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Vomissements, diarrhée, constipation, nausées, douleur abdominale, inconfort abdominal, dyspepsie, sécheresse buccale, douleurs dentaires
	Peu fréquent	Dysphagie, gastroentérite, incontinence fécale, fécalome, flatulence
	Rare	Occlusion intestinale, pancréatite, gonflement de la langue, chéilite
	Très rare	Iléus
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée, érythème
	Peu fréquent	Urticairé, prurit, alopecie, hyperkératose, eczéma, sécheresse cutanée, décoloration de la peau, acné, dermatite séborrhéique, affection cutanée, lésion cutanée
	Rare	Toxidermie, pellicules
	Très rare	Angio-œdème
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique ^c
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	spasmes musculaires, douleur musculosquelettique, douleur dorsale, arthralgie
	Peu fréquent	Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, faiblesse musculaire, douleurs cervicales, gonflement articulaire, anomalies posturales, raideur articulaire
	Rare	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Incontinence urinaire
	Peu fréquent	Rétention urinaire, dysurie, pollakiurie
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Rare	Syndrome de sevrage médicamenteux chez le nouveau-né ^c (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Aménorrhée, dysfonction sexuelle, dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation, galactorrhée, gynécomastie, troubles

		menstruels ^d , sécrétions vaginales, douleur mammaire, inconfort mammaire
	Rare	Priapisme ^e , menstruation retardée, engorgement mammaire, accroissement mammaire, écoulement mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Pyrexie, fatigue, œdème ^d , asthénie, douleur thoracique, douleur
	Peu fréquent	Œdème du visage, démarche anormale, sensation d'être anormal, soif, inconfort thoracique, frissons, augmentation de la température corporelle, malaise, inconfort
	Rare	Hypothermie, diminution de la température corporelle, froideur des extrémités, syndrome de sevrage médicamenteux, induration ^c
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des taux de transaminases, augmentation des taux de gamma-glutamyltransférase, augmentation des taux d'enzymes hépatiques
	Rare	Jaunisse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Chutes
	Peu fréquent	Douleur liée à la procédure

^a 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.

^b Au cours d'études contrôlées par placebo, un diabète sucré a été rapporté chez 0,18 % des sujets traités par rispéridone, par comparaison à une fréquence de 0,11 % dans le groupe placebo. L'incidence globale issue de toutes les études cliniques était de 0,43 % chez tous les sujets traités par rispéridone.

^c Non observé au cours des études cliniques réalisées avec la rispéridone mais observé après la commercialisation de la rispéridone.

^d Un trouble extrapyramidal peut survenir : **parkinsonisme** (hypersécrétion salivaire, rigidité musculo-squelettique, parkinsonisme, production de bave, rigidité en roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, aspect figé du visage, constriction musculaire, akinésie, raideur de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne, réflexe glabellaire anormal, tremblements parkinsoniens de repos), **acathisie** (acathisie, agitation, hyperkinésie et syndrome des jambes sans repos), tremblements, **dyskinésie** (dyskinésie, secousses musculaires, choréo-athétose, athétose et myoclonies), dystonie.

La **dystonie** inclut une dystonie, une hypertonie, un torticolis, des contractions musculaires involontaires, une contracture musculaire, un blépharospasme, des mouvements oculogyres, une paralysie de la langue, des spasmes au niveau du visage, un spasme laryngé, des myotonies, un opisthotonos, des spasmes oropharyngés, un pleurothotonos, des spasmes de la langue et un trismus. Il faut noter qu'un spectre plus large de symptômes est inclus et que ces symptômes ne sont pas nécessairement d'origine extrapyramidale. L'**insomnie** inclut : insomnie initiale, insomnie en milieu de nuit ; les **convulsions** incluent : convulsions de type tonico-clonique ; les **troubles menstruels** incluent : règles irrégulières, oligoménorrhée ; l'**œdème** inclut : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet.

Effets indésirables observés avec des formulations de palipéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Les profils d'effets indésirables de ces composés (incluant tant les formulations orales que les formulations injectables) s'appliquent donc l'un à l'autre. En plus des effets indésirables mentionnés ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été observés au cours de l'utilisation de produits à base de palipéridone et on peut donc s'attendre à leur survenue avec la rispéridone.

Affections cardiaques :

Syndrome de tachycardie orthostatique posturale.

Effets de classe

Comme avec d'autres antipsychotiques, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés après la commercialisation de la rispéridone. D'autres effets de classe d'ordre cardiaque rapportés avec des antipsychotiques qui allongent l'intervalle QT incluent arythmies ventriculaires, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite, arrêt cardiaque et torsades de pointes.

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse, y compris des cas d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde, ont été rapportés avec des médicaments antipsychotiques (fréquence inconnue).

Prise de poids

Les proportions de patients schizophrènes adultes traités par rispéridone et un placebo, présentant une prise pondérale $\geq 7\%$ du poids corporel, ont été comparées dans un ensemble d'études contrôlées par placebo, d'une durée de 6 à 8 semaines, révélant une incidence de prise pondérale statistiquement significativement plus importante avec la rispéridone (18 %) par rapport au placebo (9 %). Dans un ensemble d'études contrôlées par placebo, d'une durée de 3 semaines, conduites chez des adultes souffrant de manie aiguë, l'incidence de prise pondérale $\geq 7\%$ au moment de l'évaluation était comparable dans les groupes rispéridone (2,5 %) et placebo (2,4 %), et était légèrement plus élevée dans le groupe témoin actif (3,5 %).

Dans une population d'enfants et d'adolescents présentant un trouble des conduites et un comportement perturbateur, dans des études à long terme, on notait une augmentation pondérale moyenne de 7,3 kg après 12 mois de traitement. Chez les enfants normaux, âgés de 5 à 12 ans, on s'attend à ce que la prise de poids atteigne 3 à 5 kg par an. À partir de 12-16 ans, une prise pondérale de 3 à 5 kg par an se maintient pour les filles, tandis que les garçons prennent approximativement 5 kg par an.

Informations supplémentaires à propos de populations particulières

Les effets indésirables rapportés avec une incidence plus élevée chez les personnes âgées démentes ou les patients pédiatriques, par rapport aux populations adultes, sont décrits ci-dessous :

Patients âgés atteints de démence

On a rapporté des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux dans les études cliniques, avec une fréquence respective de 1,4% et 1,5%, chez des patients âgés atteints de démence. En outre, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence $\geq 5\%$ chez les patients âgés atteints de démence et avec une fréquence au moins doublée par rapport à celle observée dans d'autres populations adultes : infections des voies urinaires, œdème périphérique, léthargie et toux.

Population pédiatriques

En général, on prévoit que le type des effets indésirables observés chez les enfants sera similaire à ceux observés chez les adultes. On a rapporté les effets indésirables suivants avec une fréquence $\geq 5\%$ chez des patients pédiatriques (5 à 17 ans) et avec une fréquence au moins doublée par rapport à celle observée dans les études cliniques chez les adultes : somnolence/sédation, fatigue, céphalées, augmentation de l'appétit, vomissements, infections des voies respiratoires supérieures, congestion nasale, douleurs abdominales, vertiges, toux, fièvre, tremblements, diarrhée et énurésie. L'effet à long terme d'un traitement par rispéridone sur la maturation sexuelle et la taille n'a pas été étudié de manière appropriée (voir 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

En général, les signes et symptômes rapportés résultent d'une exagération des effets pharmacologiques connus de la rispéridone. Ils incluent somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, et symptômes extrapyramidaux. En cas de surdosage, on a rapporté un allongement de l'intervalle QT et des convulsions. Des torsades de pointes ont été rapportées en association avec un surdosage combiné de rispéridone et de paroxétine.

En cas de surdosage aigu, il faut envisager la possibilité d'implication de plusieurs médicaments.

Prise en charge

Il faut assurer et entretenir la liberté des voies aériennes ainsi qu'une oxygénation et une ventilation adéquates. L'administration de charbon activé et d'un laxatif, pour autant que l'ingestion du médicament remonte à moins d'une heure. Il faut instaurer immédiatement un monitoring cardiovasculaire incluant un tracé électrocardiographique continu, visant à détecter de possibles arythmies.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la rispéridone. Dès lors, il faudra instaurer des mesures de soutien appropriées. L'hypotension et le collapsus cardiovasculaire seront traités par des mesures adéquates telles que l'administration de liquides intraveineux et/ou d'agents sympathomimétiques. En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, un médicament anticholinergique sera administré. Il faut assurer une surveillance médicale étroite et un monitoring jusqu'à ce que l'état du patient s'améliore.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antipsychotiques, code ATC : N05AX08

Mécanisme d'action

La rispéridone est un antagoniste monoaminergique sélectif doté de propriétés uniques. Elle a une affinité élevée pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ et dopaminergiques D₂. La rispéridone se lie également aux récepteurs alpha₁-adrénergiques, et, avec une affinité moindre, aux récepteurs histaminiques H₁ et alpha₂-adrénergiques. La rispéridone n'a aucune affinité pour les récepteurs cholinergiques. Bien que la rispéridone exerce un puissant antagonisme D₂, que l'on considère responsable de l'amélioration des symptômes positifs de la schizophrénie, elle provoque moins de dépression de l'activité motrice et d'induction de catalepsie que les antipsychotiques classiques. Un antagonisme central équilibré de la sérotonine et de la dopamine peut réduire la tendance aux effets indésirables extrapyramidaux et étendre l'activité thérapeutique aux symptômes négatifs et affectifs de la schizophrénie.

Effets pharmacodynamiques

Efficacité clinique

Schizophrénie

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement à court terme de la schizophrénie a été établie dans quatre études d'une durée de 4 à 8 semaines, qui ont inclus plus de 2500 patients répondant aux critères du DSM-IV pour la schizophrénie. Dans une étude de 6 semaines, contrôlée par placebo, impliquant la titration de rispéridone à des doses allant jusqu'à 10 mg/jour, administrées deux fois par jour, la rispéridone était supérieure au placebo au niveau du score total à la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Dans une étude de 8 semaines, contrôlée par placebo, impliquant quatre doses fixes de rispéridone (2, 6, 10 et 16 mg/jour, administrées deux fois par jour), les quatre groupes rispéridone

s'avéraient supérieurs au placebo au niveau du score total obtenu à la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Dans une étude de 8 semaines de comparaison de la dose impliquant cinq doses fixes de rispéridone (1, 4, 8, 12 et 16 mg/ jour, administrées deux fois par jour), les groupes recevant 4, 8, et 16 mg/jour de rispéridone étaient supérieurs au groupe recevant 1 mg de rispéridone sur le plan du score PANSS total. Dans une étude de 4 semaines de comparaison de la dose, contrôlée par placebo, impliquant deux doses fixes de rispéridone (4 et 8 mg/jour, administrées une fois par jour), les deux groupes recevant la rispéridone étaient supérieurs au placebo à plusieurs mesures du PANSS, incluant le PANSS total et une mesure de réponse (>20 % de réduction du score PANSS total). Dans une étude à plus long terme, des patients adultes ambulatoires qui répondaient essentiellement aux critères du DSM-IV pour la schizophrénie et qui avaient été cliniquement stables pendant au moins 4 semaines sous un antipsychotique, ont été randomisés sous rispéridone 2 à 8 mg/jour ou sous halopéridol pendant 1 à 2 ans, soit la période d'observation à la recherche de rechutes. Les patients traités par rispéridone présentaient un délai de rechute significativement plus long au cours de cette période, par rapport aux patients traités par halopéridol.

Épisodes maniaques dans le trouble bipolaire

L'efficacité de la monothérapie par rispéridone dans le traitement aigu d'épisodes maniaques associés au trouble bipolaire de type I a été démontrée dans trois études en double aveugle, contrôlées par placebo, impliquant une monothérapie, incluant approximativement 820 patients souffrant de trouble bipolaire de type I, sur la base des critères du DSM-IV. Dans les trois études, la rispéridone à la dose de 1 à 6 mg/jour (dose initiale de 3 mg dans deux études et 2 mg dans une étude) était significativement supérieure au placebo sur le plan du critère d'évaluation primaire préalablement établi, en l'occurrence le changement par rapport au départ au niveau du score total obtenu à la Young Mania Rating Scale (YMRS) à la semaine 3. Les critères d'efficacité secondaire étaient généralement en accord avec le critère d'évaluation primaire. Le pourcentage de patients présentant une diminution ≥ 50 % du score YMRS total entre le départ et le critère d'évaluation à 3 semaines était significativement plus élevé avec la rispéridone par rapport au placebo. Une des trois études incluait un bras halopéridol et une phase d'entretien en double aveugle de 9 semaines. L'efficacité se maintenait tout au long des 9 semaines de traitement d'entretien. Les modifications du score YMRS total par rapport au départ montraient une amélioration continue et étaient comparables entre la rispéridone et l'halopéridol à la semaine 12.

L'efficacité de la rispéridone en plus de stabilisateurs de l'humeur dans le traitement de la manie aiguë a été démontrée dans une des deux études en double aveugle d'une durée de 3 semaines, impliquant approximativement 300 patients répondant aux critères du DSM-IV pour le trouble bipolaire de type I. Dans une étude de 3 semaines, la rispéridone à la dose de 1 à 6 mg/jour, en commençant par 2 mg/jour en plus du lithium ou du valproate, était supérieure à une monothérapie par lithium ou valproate sur le plan du critère d'évaluation primaire préalablement établi, en l'occurrence le changement par rapport au départ au niveau du score total obtenu à la YMRS à la semaine 3. Dans une deuxième étude de 3 semaines, la rispéridone à la dose de 1 à 6 mg/jour, en commençant par 2 mg/jour en plus du lithium, du valproate ou de la carbamazépine n'était pas supérieure à une monothérapie par lithium, valproate ou carbamazépine sur le plan de la réduction du score YMRS total. Une explication possible de l'échec de cette étude était l'induction de la clairance de la rispéridone et de la 9-hydroxy-rispéridone par la carbamazépine, entraînant des taux infrathérapeutiques de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone. Lorsqu'on a exclu la carbamazépine dans une analyse posthoc, la rispéridone associée au lithium ou au valproate était supérieure à une monothérapie par lithium ou valproate sur le plan de la réduction du score YMRS total.

Agressivité persistante en cas de démence

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement des symptômes démentiels psychologiques et comportementaux (BPSD), incluant des troubles du comportement - tels qu'agressivité, agitation, psychose, activité - et des troubles affectifs a été démontrée dans trois études en double aveugle, contrôlées par placebo, incluant 1150 personnes âgées atteintes de démence modérée à sévère. Une étude a inclus des doses fixes de 0,5, 1, et 2 mg/jour. Deux études à doses flexibles ont examiné des posologies de rispéridone comprises entre 0,5 à 4 mg/jour et 0,5 à 2 mg/jour, respectivement. La

rispéridone montrait une efficacité statistiquement significative et cliniquement importante sur le plan du traitement de l'agressivité, et moins systématiquement sur le plan du traitement de l'agitation et de la psychose chez les personnes âgées démentes (mesures au moyen de la Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale [BEHAVE-AD] et du Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). L'effet thérapeutique de la rispéridone était indépendant du score obtenu au Mini-Mental State Examination (MMSE) (et par conséquent de la sévérité de la démence) ; des propriétés sédatives de la rispéridone ; de la présence ou non d'une psychose ; et du type de démence, en l'occurrence démence d'Alzheimer, vasculaire ou mixte. (Voir aussi rubrique 4.4)

Population pédiatrique

Trouble des conduites

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement à court terme des comportements perturbateurs a été démontrée dans deux études en double aveugle, contrôlées par placebo, incluant 240 patients âgés de 5 à 12 ans, présentant un diagnostic de comportement perturbateur (DBD) et un fonctionnement intellectuel limite ou un retard mental/trouble de l'apprentissage léger ou modéré selon le DSM-IV. Dans les deux études, la rispéridone à la dose de 0,02 à 0,06 mg/kg/jour était significativement supérieure au placebo sur le plan du critère d'évaluation primaire préalablement établi, en l'occurrence la modification par rapport au départ au niveau de la sous-échelle des problèmes de conduite du Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) à la semaine 6.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La rispéridone est métabolisée en 9-hydroxy-rispéridone, qui a une activité pharmacologique similaire à la rispéridone (voir *Biotransformation et Élimination*).

Absorption

La rispéridone est entièrement absorbée après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes en 1 à 2 heures. La biodisponibilité orale absolue de la rispéridone est de 70 % (CV=25%). La biodisponibilité orale relative de la rispéridone au départ d'un comprimé est de 94 % (CV=10%) par rapport à une solution. L'absorption n'est pas affectée par les aliments et la rispéridone peut donc être administrée pendant ou en dehors des repas. Chez la plupart des patients, l'état d'équilibre de la rispéridone est atteint en l'espace de 1 jour. L'état d'équilibre de la 9-hydroxy-rispéridone est atteint après 4-5 jours de prise.

Distribution

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

Biotransformation et élimination

La rispéridone est métabolisée par le CYP 2D6 en 9-hydroxy-rispéridone, qui exerce une activité pharmacologique semblable à celle de la rispéridone. La rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone constituent la fraction antipsychotique active. Le CYP 2D6 est sujet à un polymorphisme génétique. Les métaboliseurs rapides du CYP 2D6 transforment rapidement la rispéridone en 9-hydroxy-rispéridone, tandis que les métaboliseurs lents du CYP 2D6 la transforment beaucoup plus lentement. Bien que les métaboliseurs rapides aient des concentrations moindres de rispéridone et des concentrations plus élevées de 9-hydroxy-rispéridone que les métaboliseurs lents, la pharmacocinétique de la rispéridone et de la 9-hydroxy-rispéridone combinées (c'est-à-dire la fraction antipsychotique active), après des doses uniques et multiples, est similaire chez les métaboliseurs lents et rapides du CYP 2D6.

Une autre voie de dégradation métabolique de la rispéridone est la N-déalkylation. Des études *in vitro* conduites sur des microsomes hépatiques humains ont montré que la rispéridone, aux concentrations cliniquement pertinentes, n'inhibe pas considérablement le métabolisme des médicaments métabolisés par les iso-enzymes du cytochrome P450, incluant 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 sont excrétés

dans les urines et 14 % dans les fèces. Dans l'urine, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone forment ensemble 35 à 45 % de la dose.

Le reste est sous forme de métabolites inactifs. Après l'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 rispéridone sont proportionnelles à la dose au sein de l'intervalle des doses thérapeutiques.

Personnes âgées, insuffisant hépatique et insuffisant rénal

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 pas significativement différentes par rapport à ces mêmes paramètres chez les jeunes adultes sains.

Population pédiatrique

Chez les enfants, la pharmacocinétique de la rispéridone, de la 9-hydroxy-rispéridone et de la fraction antipsychotique active est similaire à celle observée chez les adultes.

Autres populations particulières: Sexe, race et tabagisme

Une analyse de pharmacocinétique de population n'a pas révélé d'effet apparent du sexe, de la race ou des habitudes tabagiques sur la pharmacocinétique de la rispéridone ou de la fraction antipsychotique active.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité (sub)chroniques, au cours desquelles le produit a été administré à des rats et des chiens sexuellement immatures, on a observé des effets dose-dépendants dans les organes génitaux et les glandes mammaires des animaux mâles et femelles. Ces effets étaient liés à l'augmentation des taux sériques de prolactine, résultant de l'antagonisme exercé par la rispéridone sur les récepteurs dopaminergiques D₂. En outre, des études sur des cultures tissulaires suggèrent que la prolactine peut stimuler la croissance cellulaire dans les tumeurs mammaires humaines. La rispéridone n'était pas tératogène chez le rat et le lapin. Dans des études conduites avec la rispéridone, examinant la reproduction chez les rats, on a observé des effets néfastes sur le comportement d'accouplement des parents, de même que sur le poids de naissance et la survie de la progéniture. Chez les rats, l'exposition intra-utérine à la rispéridone était associée à des déficits cognitifs à l'âge adulte. D'autres antagonistes de la dopamine administrés à des animaux femelles gravides ont provoqué des effets négatifs sur l'apprentissage et le développement moteur des petits. Dans une étude de toxicité chez des rats juvéniles, on a observé une mortalité augmentée des rats et un retard du développement physique. Dans une étude de 40 semaines chez des chiens juvéniles, la maturation sexuelle a été retardée. Sur la base de l'ASC, la croissance des os longs n'a pas été affectée chez les chiens pour une exposition 3,6 fois supérieure à l'exposition humaine maximale chez des adolescents (1,5 mg/jour), alors que des effets sur les os longs et la maturation sexuelle étaient observés avec 15 fois l'exposition

humaine maximale chez des adolescents. La rispéridone n'était pas génotoxique dans une batterie de tests. Dans les études orales de cancérogenèse conduites avec la rispéridone sur des rats et des souris, on a observé des augmentations des adénomes hypophysaires (souris), des adénomes du pancréas endocrine (rat), et des adénomes des glandes mammaires (les deux espèces). Ces tumeurs peuvent être liées à un antagonisme prolongé des récepteurs de la dopamine D₂ et à une hyperprolactinémie. La signification de ces observations tumorales chez les rongeurs en termes de risques pour l'espèce humaine est inconnue. *In vitro* et *in vivo*, les modèles animaux montrent qu'à des doses élevées, la rispéridone peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, lequel a été associé à un risque théoriquement accru de torsades de pointes chez les patients.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium ;

Pelliculage : hypromellose, macrogol, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, oxyde de fer jaune E172 (comprimés de 2 mg), oxyde de fer rouge E172 (comprimés de 2 mg), laque jaune E104 (comprimés de 3 mg et 4 mg), laque bleue E132 (comprimés de 4 mg).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette en PVC/COC/PVdC/Alu: 60 mois

Plaquette en PVC/PE/PVDC/Alu: 36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnements de 6, 10, 20, 30, 50, 60, 100 (U.H. pour 4 mg), 120 (U.H.), 50 x 1, 100 x 1 (U.H. pour 4 mg) comprimés sous plaquette PVC/COC/PVdC/Alu ou plaquette PVC/PE/PVDC/Alu.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz nv/sa, Telecom gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

1 mg plaquette PVC/COC/PvDC/Alu: BE302897

1 mg plaquette PVC/PE/PVDC/Alu : BE465626

2 mg plaquette PVC/COC/PvDC/Alu: BE302915
2 mg plaquette PVC/PE/PVDC/Alu : BE465635
3 mg plaquette PVC/COC/PvDC/Alu: BE302933
3 mg plaquette PVC/PE/PVDC/Alu : BE465644
4 mg plaquette PVC/COC/PvDC/Alu: BE302951
4 mg plaquette PVC/PE/PVDC/Alu : BE465653

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24/09/2007
Date de dernier renouvellement : 18/11/2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 12/2023