

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RISPERDAL 0,5 mg comprimés pelliculés
RISPERDAL 1 mg comprimés pelliculés
RISPERDAL 2 mg comprimés pelliculés
RISPERDAL 3 mg comprimés pelliculés
RISPERDAL 4 mg comprimés pelliculés
RISPERDAL 6 mg comprimés pelliculés
RISPERDAL 1 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés pelliculés :

Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg de rispéridone.
Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de rispéridone.
Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de rispéridone.
Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg de rispéridone.
Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de rispéridone.
Chaque comprimé pelliculé contient 6 mg de rispéridone.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé de 0,5 mg contient 91 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé pelliculé de 1 mg contient 131 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé pelliculé de 2 mg contient 130 mg de lactose monohydraté et 0,05 mg de laque aluminique de jaune orangé S (E110).
Chaque comprimé pelliculé de 3 mg contient 195 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé pelliculé de 4 mg contient 260 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé pelliculé de 6 mg contient 115 mg de lactose monohydraté et 0,01 mg de laque aluminique de jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Solution buvable :

1 ml de solution buvable contient 1 mg de rispéridone.

Excipients à effet notoire

1 ml de solution buvable contient 2 mg acide benzoïque (E 210).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

- contenant 0,5 mg de rispéridone : comprimés oblongs, biconvexes, brun-rouge, sécables de 9 mm x 5 mm

- contenant 1 mg de rispéridone : comprimés oblongs, biconvexes, blancs, sécables de 10,5 mm x 5 mm
- contenant 2 mg de rispéridone : comprimés oblongs, biconvexes, oranges, sécables de 10,5 mm x 5 mm
- contenant 3 mg de rispéridone : comprimés oblongs, biconvexes, jaunes, sécables de 13,5 mm x 6,5 mm
- contenant 4 mg de rispéridone : comprimés oblongs, biconvexes, verts, sécables de 15 mm x 6,5 mm
- contenant 6 mg de rispéridone : comprimés ronds, biconvexes, jaunes de 8 mm.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en demi-doses égales. Les comprimés pelliculés sont marqués sur une face avec RIS 0.5, RIS 1, RIS 2, RIS 3, RIS 4 et RIS 6 respectivement. Il se peut qu'en plus, le mot JANSSEN soit marqué sur l'autre face.

Solution buvable

Solution buvable incolore limpide.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

RISPERDAL est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

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

RISPERDAL est indiqué dans le traitement 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.

RISPERDAL 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

RISPERDAL 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^{ème} 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 devra 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

RISPERDAL 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 RISPERDAL doit faire l'objet d'une ré-évaluation et 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 jusqu'à une posologie de 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 de la solution buvable deux fois par jour est recommandée. La solution buvable est la forme galénique recommandée pour l'administration de 0,25 mg. 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.

RISPERDAL 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 ré-évaluation 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 ≥ 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 de la solution buvable une fois par jour est recommandée. La solution buvable est la forme galénique recommandée pour l'administration de 0,25 mg. 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 de la solution buvable une fois par jour. La solution buvable est la forme galénique recommandée pour l'administration de 0,75 mg.

Comme pour tout traitement symptomatique, la poursuite du traitement par RISPERDAL doit faire l'objet d'une ré-évaluation et être justifiée à intervalles réguliers.

RISPERDAL 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.

RISPERDAL sera utilisé avec précaution chez ces groupes de patients.

La plus faible dose mesurable de la solution buvable de RISPERDAL s'élève à 0,25 mg.

Mode d'administration

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

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 RISPERDAL. De même, lorsque la substitution d'un traitement antipsychotique par voie parentérale à action prolongée s'avère nécessaire, le traitement par RISPERDAL sera mis en place le jour prévu pour la prochaine injection. La nécessité de poursuivre les médicaments antiparkinsoniens sera réévaluée à intervalles réguliers.

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

Patient âgé dément

Augmentation de la mortalité chez les personnes âgées démentes

Dans une méta-analyse de 17 essais contrôlés réalisés avec des antipsychotiques atypiques, dont RISPERDAL, des patients âgés déments traités par des antipsychotiques atypiques ont présenté une augmentation de la mortalité comparativement au placebo. Dans des essais contrôlés *versus* placebo réalisés avec RISPERDAL oral dans cette population, l'incidence de la mortalité était de 4,0 % pour les patients traités par RISPERDAL comparée à 3,1 % pour les patients traités par placebo. L'odd ratio (Intervalle de confiance exact à 95 %) était de 1,21 (0,7 ; 2,1). L'âge moyen (extrêmes) des patients décédés était de 86 ans (extrêmes 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 RISPERDAL 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. Il n'a pas été observé d'augmentation de la mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques comme traitement concomitant à la rispéridone. 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

Il a été observé 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 environ 3 fois supérieur. L'analyse des données poolées de six essais contrôlés *versus* placebo menés avec RISPERDAL principalement chez des patients âgés (> 65 ans) déments montre que les accidents cérébrovasculaires (graves et non graves, combinés) sont survenus chez 3,3 % (33/1.009) des patients traités par la rispéridone et chez 1,2 % (8/712) des patients traités par placebo. L'odd 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. RISPERDAL 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 RISPERDAL 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.

RISPERDAL 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 ré-évaluation régulière, et la nécessité de la poursuite du traitement doit être ré-évaluée.

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. RISPERDAL 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 RISPERDAL. 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 RISPERDAL 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 RISPERDAL 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 recevant de façon concomitante des psychostimulants (par exemple, méthylphénidate) et de la rispéridone, car des symptômes extrapyramidaux peuvent apparaître lors de l'ajustement de l'un ou des deux médicaments. L'arrêt progressif du traitement stimulant 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 myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. En cas de survenue, tous les antipsychotiques, dont RISPERDAL, 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 RISPERDAL, 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 obnubilation, une instabilité posturale avec chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

Hyperglycémie et diabète

Hyperglycémie, diabète et l'exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportées au cours du traitement par RISPERDAL. 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 RISPERDAL, 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 RISPERDAL. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est un effet indésirable fréquent du traitement par RISPERDAL. 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. RISPERDAL 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

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

Priapisme

Un priapisme peut survenir au cours du traitement par RISPERDAL 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 RISPERDAL à des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, 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).

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolies 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 RISPERDAL et des mesures préventives doivent être mises en œuvre.

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 RISPERDAL (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 de la sédation 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. L'effet d'un traitement long terme par la rispéridone sur la maturation sexuelle et la taille n'a pas été adéquatement étudié.

Du fait des effets potentiels d'une hyperprolactinémie prolongée sur la croissance et la maturation sexuelle chez les enfants et les adolescents, une évaluation 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

Les comprimés pelliculés contiennent 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.

Les comprimés pelliculés contiennent moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'ils sont essentiellement « sans sodium ».

Applicable uniquement aux comprimés pelliculés à 2 mg et 6 mg : contient du jaune orangé S (E110). Peut provoquer des réactions allergiques.

La solution buvable contient de l'acide benzoïque (E210). L'augmentation de la bilirubinémie suite à son déplacement grâce à l'albumine peut accroître le risque d'ictère néonatal pouvant se transformer en ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral).

La solution buvable contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'elle 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, procaïnamide, 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

RISPERDAL 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.

Psychostimulants

L'utilisation concomitante de psychostimulants (par exemple, méthylphénidate) avec la rispéridone peut entraîner des symptômes extrapyramidaux lors de l'ajustement de l'un ou des deux traitements (voir rubrique 4.4).

Palipéridone

L'utilisation concomitante de RISPERDAL 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 exposition additive à la fraction antipsychotique active.

Interactions pharmacocinétiques

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

La rispéridone est principalement métabolisée par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. La rispéridone et son métabolite actif 9-hydroxy-rispéridone 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 RISPERDAL 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 RISPERDAL 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 RISPERDAL 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 RISPERDAL 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 RISPERDAL 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 RISPERDAL 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 RISPERDAL 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, le méthylphénidate) avec RISPERDAL chez des enfants et des adolescents ne modifie pas la pharmacocinétique et l'efficacité de RISPERDAL.

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 CYP3A4 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-hydroxy-rispéridone.

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 (dont RISPERDAL) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire ou trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

RISPERDAL 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 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, RISPERDAL 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 hommes et femmes.

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

RISPERDAL peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules 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 (EIs) 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 EIs suivants sont tous les EIs rapportés au cours des essais cliniques et de l'expérience après commercialisation avec la rispéridone par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques avec RISPERDAL. 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
Infections et infestations		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		
Affections hématologiques et du système lymphatique			neutropénie, diminution de la numération de globules blancs, thrombocytopénie, anémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la numération des éosinophiles	agranulocytose ^c		
Affections du système immunitaire			hypersensibilité	réaction anaphylactique ^c		
Affections endocriniennes		hyperprolactinémie ^a		sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose dans les urines		

Troubles du métabolisme et de la nutrition		prise de poids, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit	diabète ^b , hyperglycémie, polydipsie, perte de poids, anorexie, augmentation du cholestérol sanguin	intoxication à l'eau ^c , hypoglycémie, hyperinsulinémie ^e , augmentation des triglycérides sanguins	acidocétose diabétique	
Affections psychiatriques	insomnie ^d	trouble du sommeil, agitation, dépression, anxiété	manie, état de confusion, diminution de la libido, nervosité, cauchemar	catatonie, somnambulisme, troubles des conduites alimentaires liés au sommeil, émoussement de l'affect, anorgasmie		
Affections du système nerveux	sédation/somnolence, parkinsonisme ^d , céphalée	akathisie ^d , dystonie ^d , sensation vertigineuse, dyskinésie ^d , tremblement	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 anormale, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie	syndrome malin des neuroleptiques, trouble cérébrovasculaire, coma diabétique, titubation céphalique		
Affections oculaires		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 (peropérateur) ^c		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			vertiges, acouphènes, douleur auriculaire			
Affections cardiaques		tachycardie	fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT,	arythmie sinusale		

			bradycardie, électrocardiogramme anormal, palpitations			
Affections vasculaires		hypertension	hypotension, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur	embolie pulmonaire, thrombose veineuse		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		dyspnée, douleur pharyngolaryngée, toux, épistaxis, congestion nasale	pneumonie d'aspiration, congestion pulmonaire, congestion des voies respiratoires, râles, sifflements, dysphonie, trouble respiratoire	syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation		
Affections gastro-intestinales		douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire	incontinence fécale, fécalome, gastro-entérite, dysphagie, flatulence	pancréatite, obstruction intestinale, gonflement de la langue, chéilite	iléus	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash, érythème	urticairaire, prurit, alopecie, hyperkeratose, eczéma, sécheresse cutanée, décoloration de la peau, acné, dermatite séborrhéique, affection cutanée, lésion cutanée	toxidermie, pellicules	angioedème	Syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique ^c
Affections musculo-squelettiques et systémiques		spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie	augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, posture anormal, raideur articulaire, enflure des articulations, faiblesse musculaire, douleur au niveau du cou	rhabdomyolyse		
Affections du rein et des voies urinaires		incontinence urinaire	pollakiurie, rétention urinaire, dysurie			
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				syndrome de sevrage médicamenteux néonatal ^c		
Affections des organes de reproduction et du sein			dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, aménorrhée, trouble menstruel ^d , gynécomastie, galactorrhée,	priapisme ^e , menstruation retardée, engorgement mammaire, accroissement mammaire,		

			dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire, gêne mammaire, écoulement vaginal	écoulement mammaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		œdème ^d , pyrexie, douleur thoracique, asthénie, fatigue, douleur	œdème de la face, frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, gêne thoracique, malaise, sensation anormal, gêne	hypothermie, diminution de la température corporelle, froideur des extrémités, syndrome de sevrage médicamenteux, induration ^c		
Affections hépatobiliaires			augmentation des transaminases, augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques	jaunisse		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		chute	douleur liée aux procédures			

<p>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.</p> <p>b. 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.</p> <p>c. Non observé lors des études cliniques RISPERDAL mais observé dans l'environnement post commercialisation avec la rispéridone.</p> <p>d. Le trouble extrapyramidal peut inclure : parkinsonisme (hypersécrétion salivaire, raideur musculo-squelettique, parkinsonisme, salivation, phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, tension musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne et réflexe palpébral anormal, tremblement parkinsonien de repos), akathisie (akathisie, impatience, hyperkinésie et syndrome des jambes sans repos), tremblement, dyskinésie (dyskinésie, secousse musculaire, choréathétose, athétose et myoclonie), dystonie. La Dystonie inclut dystonie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, révulsion oculaire, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurothotonus, spasme de la langue et trismus. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes est inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale. L'insomnie inclut : insomnie initiale, insomnie du 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.</p>	
---	--

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 RISPERDAL.

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 avec 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 RISPERDAL 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 RISPERDAL (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 RISPERDAL (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.

Information complémentaire sur 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, œdème périphérique, léthargie, et toux.

Population pédiatrique

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

≥ 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

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : 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 rapportées dans le cadre de surdosage associant RISPERDAL 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. 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 RISPERDAL. Des mesures appropriées de maintien des fonctions vitales doivent donc être mises en oeuvre. 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 médicaux 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-HT₂ et dopaminergiques D2. La rispéridone se lie également aux récepteurs alpha₁-adrénergiques et, à un moindre degré, aux récepteurs histaminergiques H₁ et alpha₂-adrénergiques. La rispéridone n'a pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques. Bien que la rispéridone soit un puissant antagoniste D2, 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 antipsychotiques 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 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 2 500 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/j 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/j, 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/j, administrées 2 fois par jour), les groupes rispéridone 4, 8 et 16 mg/j étaient supérieurs au groupe rispéridone 1 mg/j sur le score total PANSS. Dans une étude de 4 semaines contrôlée *versus* placebo comparant deux doses fixes de rispéridone (4 et 8 mg/j 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 adultes 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/j 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/j (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. 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/j, dose initiale 2 mg/j, associée au lithium ou au valproate a été supérieure au lithium ou au valproate seuls en fin d'étude sur le critère primaire pré-défini, c'est-à-dire la variation du score total YMRS par rapport à la ligne de base à la 3^{ème} 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.

Agressivité persistante dans la démence

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement des symptômes psycho-comportementaux de la démence (SPCD), qui inclus des troubles comportementaux tels que agressivité, agitation, psychose, activité et troubles affectifs a été démontrée dans 3 études, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo chez 1 150 patients âgés avec une démence modérée à sévère. Une étude a été réalisée à doses fixes de 0,5, 1, et 2 mg/j. Deux études à doses flexibles incluant des groupes de doses de rispéridone comprises entre 0,5 et 4 mg/j et 0,5 et 2 mg/j, 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 conduites

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/j 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 Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF) à la semaine 6.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

RISPERDAL solution buvable est bioéquivalent à RISPERDAL comprimé pelliculés.

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 orale 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 élimination

La rispéridone est métabolisée par le CYP2D6 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 CYP2D6 est soumis au polymorphisme génétique. Les métaboliseurs rapides du CYP2D6 métabolisent rapidement la rispéridone en 9-hydroxy-rispéridone, alors que les métaboliseurs lents du CYP2D6 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 CYP2D6.

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 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, et CYP3A5. 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 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

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 rispéridone ou 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

RISPERDAL 0,5 mg comprimés pelliculés :

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Cellulose microcristalline (E460)

Hypromellose (E464)

Stéarate de magnésium

Silice colloïdale anhydre

Laurylsulfate de sodium

Pelliculage

Hypromellose (E464)

Propylèneglycol (E490)

Dioxyde de titane (E171)

Talc (E553B)

Oxyde de fer rouge (E172)

RISPERDAL 1 mg comprimés pelliculés :

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Cellulose microcristalline (E460)

Hypromellose (E464)

Stéarate de magnésium

Silice colloïdale anhydre

Laurylsulfate de sodium

Pelliculage

Hypromellose (E464)

Propylèneglycol (E490)

RISPERDAL 2 mg comprimés pelliculés :

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Cellulose microcristalline (E460)

Hypromellose (E464)

Stéarate de magnésium

Silice colloïdale anhydre

Laurylsulfate de sodium

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Propylèneglycol (E490)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553B)
Laque aluminique de jaune orangé S (E110)

RISPERDAL 3 mg comprimés pelliculés :

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Cellulose microcristalline (E460)
Hypromellose (E464)
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Laurylsulfate de sodium

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Propylèneglycol (E490)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553B)
Jaune de quinoléine (E104)

RISPERDAL 4 mg comprimés pelliculés :

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Cellulose microcristalline (E460)
Hypromellose (E464)
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Laurylsulfate de sodium

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Propylèneglycol (E490)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553B)
Jaune de quinoléine (E104)
Laque aluminique d'indigotine (E132)

RISPERDAL 6 mg comprimés pelliculés :

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Cellulose microcristalline (E460)
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Laurylsulfate de sodium

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Propylèneglycol (E490)
Dioxyde de titane (E171)

Talc (E553B)
Jaune de quinoléine (E104)
Laque aluminique de jaune orangé S (E110)

RISPERDAL Solution buvable
Acide tartrique (E334)
Acide benzoïque (E210)
Hydroxyde de sodium
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

RISPERDAL comprimés pelliculés : sans objet
RISPERDAL solution buvable : incompatible avec la plupart des types de thé dont le thé noir.

6.3 Durée de conservation

RISPERDAL comprimés pelliculés:
3 ans (1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg) et 2 ans (0,5 mg et 6 mg) pour plaquettes
2 ans pour flacons (0,5 mg, 1 mg, 2 mg)

RISPERDAL solution buvable :
3 ans
Durée de conservation après première ouverture : 3 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

RISPERDAL comprimés pelliculés

Plaquettes : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Flacons : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

RISPERDAL solution buvable

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

RISPERDAL comprimés pelliculés :

Les comprimés pelliculés de RISPERDAL sont conditionnés sous plaquettes PVC/PEBD/PVDC/aluminium et sous flacons en polypropylène de haute densité (PEHD) doté d'un système de fermeture sécurité-enfant en polypropylène (PP) scellé par induction.

Les comprimés pelliculés de RISPERDAL sont disponibles dans les présentations suivantes :

- 0,5 mg : emballages sous plaquettes de 20 ou 50 comprimés et flacons de 500 comprimés
- 1 mg : emballages sous plaquettes de 6, 20, 50, 60 (+ U.D.) ou 100 (+ emballage clinique) comprimés et flacons de 500 comprimés
- 2 mg : emballages sous plaquettes de 10, 20, 50, 60 (+ U.D.) ou 100 (+ emballage clinique) comprimés et flacons de 500 comprimés
- 3 mg : emballages sous plaquettes de 20, 50, 60 (+ U.D.) ou 100 (+ emballage clinique) comprimés
- 4 mg : emballages sous plaquettes de 10, 20, 30, 50, 60 (+ U.D.) ou 100 (+ emballage clinique) comprimés

- 6 mg : emballages sous plaquettes de 28, 30 of 60 (+ U.D.) comprimés.

RISPERDAL solution buvable :

Flacon en verre brun avec bouchon sécurité-enfant scellé en plastique (polypropylène). RISPERDAL solution buvable se présente en flacon de 30 ml, de 60 ml, de 100 ml et de 120 ml ; seulement pour l'Allemagne : 500 ml (5 x 100 ml) solution. Une pipette doseuse est également fournie.

La pipette fournie avec le flacon de 30 ml, 60 ml et 100 ml est graduée en milligrammes et en millilitres avec un volume minimal de 0,25 ml et un volume maximal de 3 ml. Des marques de graduation par paliers de 0,25 ml (équivalent à 0,25 mg de solution buvable) jusqu'à 3 ml (équivalent à 3 mg de solution buvable) sont imprimées sur cette pipette.

La pipette fournie avec le flacon de 120 ml est graduée en milligrammes et en millilitres avec un volume minimal de 0,25 ml et un volume maximal de 4 ml. Des marques de graduation par paliers de 0,25 ml (équivalent à 0,25 mg de solution buvable) jusqu'à 4 ml (équivalent à 4 mg de solution buvable) sont imprimées sur cette pipette.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Comprimés pelliculés : pas de précautions particulières pour l'élimination.

Solution buvable : pas de précautions particulières pour l'élimination.

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

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

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

comprimés pelliculés 0,5 mg (plaquette) :	BE219983 ; LU : 2001040022
comprimés pelliculés 1 mg (plaquette) :	BE165681 ; LU : 2004058265 - 60 tablets : 0245616 ; 100 tablets : 0439895, 0471181 (clinique)
comprimés pelliculés 2 mg (plaquette) :	BE165697 ; LU : 2004058266 – 20 tablets : 0204448 ; 60 tablets : 0204451 ; 100 tablets : 0439945, 0471151 (clinique)
comprimés pelliculés 3 mg (plaquette) :	BE165706 ; LU : 2004058267 – 60 tablets : 0204482 ; 100 tablets : 0440008, 0471164 (clinique)
comprimés pelliculés 4 mg (plaquette) :	BE165715 ; LU : 2004058268 – 60 tablets : 0204515
comprimés pelliculés 6 mg (plaquette) :	BE183881 ; LU : 2008089903 – 60 tablets : 0440137
comprimés pelliculés 0,5 mg (flacon) :	BE449600 ; LU : 2001040022
comprimés pelliculés 1 mg (flacon) :	BE449617 ; LU : 2004058265
comprimés pelliculés 2 mg (flacon) :	BE449626 ; LU : 2004058266
solution buvable 1 mg/ml :	BE183897 ; LU: 2008089904 – 30ml: 0306322 ; 100ml : 0238916

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

Comprimés pelliculés 0,5 mg : 18 décembre 2000

Comprimés pelliculés 1 mg : 27 mai 1994

Comprimés pelliculés 2 mg : 27 mai 1994

Comprimés pelliculés 3 mg : 27 mai 1994

Comprimés pelliculés 4 mg : 27 mai 1994

Comprimés pelliculés 6 mg : 4 juin 1997

Solution buvable 1 mg/ml : 4 juin 1997

Date de dernier renouvellement : 30 avril 2017

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

Date de mise à jour du texte : 02/2026.

Date de l'approbation du texte : 02/2026.