

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Risperidone Teva 1 mg comprimés pelliculés  
Risperidone Teva 2 mg comprimés pelliculés  
Risperidone Teva 3 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### 1 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de rispéridone.

Excipient à effet notoire :

Lactose 154,1 mg.

#### 2 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de rispéridone.

Excipient à effet notoire :

Lactose 153,1 mg.

#### 3 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg de rispéridone.

Excipient à effet notoire :

Lactose 229,7 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

#### 1 mg

Comprimé pelliculé blanc, rond, légèrement convexe, d'un diamètre d'environ 8 mm et d'une épaisseur d'environ 3,5 mm, présentant une barre de cassure et la marque « RIS1 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre.

#### 2 mg

Comprimé pelliculé ocre, rond, légèrement convexe, d'un diamètre d'environ 8 mm et d'une épaisseur d'environ 3,5 mm, présentant une barre de cassure et la marque « RIS 2 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre.

#### 3 mg

Comprimé pelliculé jaune, rond, légèrement convexe, d'un diamètre d'environ 9,5 mm et d'une épaisseur d'environ 4 mm, présentant une barre de cassure et la marque « RIS 3 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Risperidone Teva est indiquée dans le traitement de la schizophrénie.

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

Risperidone Teva est indiquée dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez des patients souffrant de démence de type Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux traitements non pharmacologiques, quand il existe un risque de violence contre le patient lui-même ou les autres.

Risperidone Teva est indiquée dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante associée à un trouble de la conduite chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqué selon les critères du DSM-IV, chez lesquels la gravité des comportements agressifs ou autres comportements perturbateurs requiert un traitement pharmacologique. Un tel traitement doit faire partie intégrante d'un programme thérapeutique plus large, comprenant notamment une prise en charge psychosociale et éducative. La rispéridone doit, de préférence, être prescrite par un spécialiste en neurologie pédiatrique et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, ou un médecin connaissant bien le traitement du trouble de la conduite chez les enfants et les adolescents.

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

#### **Posologie**

##### Schizophrénie

###### *Adultes*

Risperidone Teva peut être administrée une ou deux fois par jour.

La dose initiale sera de 2 mg de rispéridone par jour. La dose peut être portée à 4 mg le deuxième jour. Ensuite, la dose peut être maintenue au même niveau ou adaptée au cas par cas, si nécessaire. La plupart des patients obtiendront un effet favorable avec des doses quotidiennes comprises entre 4 et 6 mg. Chez certains patients, il peut être nécessaire de prolonger la phase d'adaptation de la posologie et de réduire la dose d'attaque et d'entretien.

Les posologies supérieures à 10 mg/jour ne se sont pas avérées plus efficaces que des doses inférieures et peuvent multiplier l'incidence des symptômes extrapyramidaux. Les posologies supérieures à 16 mg/jour ne sont pas recommandées, car leur sécurité n'a pas été évaluée.

###### *Personnes âgées*

La dose initiale recommandée est de 0,5 mg deux fois par jour. Cette posologie peut être augmentée au cas par cas, par paliers de 0,5 mg deux fois par jour, jusqu'à la posologie de 1 à 2 mg deux fois par jour.

###### *Population pédiatrique*

L'utilisation de la rispéridone n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans souffrant de schizophrénie, vu l'absence de données d'efficacité.

### Épisodes maniaques associés au trouble bipolaire

#### *Adultes*

La rispéridone doit être administrée selon un schéma unique quotidien, en commençant par 2 mg de rispéridone. Si nécessaire, il convient de respecter un intervalle d'au moins 24 heures avant d'ajuster la posologie par paliers de 1 mg par jour. La rispéridone peut être administrée selon une posologie flexible, comprise entre 1 et 6 mg par jour, afin d'optimiser l'efficacité et la tolérabilité du médicament pour chaque patient. Les doses quotidiennes supérieures à 6 mg de rispéridone n'ont pas été étudiées chez les patients présentant un épisode maniaque.

Comme pour tout traitement symptomatique, la poursuite du traitement par rispéridone doit être constamment réévaluée et justifiée.

#### *Personnes âgées*

La posologie initiale recommandée est de 0,5 mg deux fois par jour. Cette posologie peut être adaptée au cas par cas, par paliers de 0,5 mg deux fois par jour, jusqu'à la posologie de 1 à 2 mg deux fois par jour. L'expérience clinique étant limitée chez les personnes âgées, il convient de se montrer prudent.

#### *Population pédiatrique*

L'utilisation de la rispéridone n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans souffrant de manie bipolaire, vu l'absence de données d'efficacité.

### Agressivité persistante chez les patients souffrant de démence de type Alzheimer modérée à sévère

Une posologie initiale de 0,25 mg de la solution buvable à 1 mg/ml deux fois par jour est recommandée. La solution buvable à 1 mg/ml est la forme galénique recommandée pour l'administration de 0,25 mg. Si nécessaire, cette posologie peut être ajustée au cas par cas par paliers de 0,25 mg deux fois par jour, en respectant un intervalle d'au moins 48 h. La posologie optimale est de 0,5 mg deux fois par jour pour la plupart des patients. Toutefois, certains patients peuvent obtenir un meilleur résultat avec une posologie allant jusqu'à 1 mg deux fois par jour.

La rispéridone ne doit pas être utilisée pendant plus de 6 semaines chez les patients présentant une agressivité persistante en association avec une démence de type Alzheimer. Pendant le traitement, les patients doivent être évalués fréquemment et régulièrement et la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée.

### Trouble de la conduite

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

Chez les sujets de poids  $\geq 50$  kg, la posologie initiale recommandée est de 0,5 mg une fois par jour. Si nécessaire, cette posologie peut être ajustée au cas par cas par paliers de 0,5 mg une fois par jour, en respectant un intervalle d'au moins 48 h. La posologie optimale est de 1 mg une fois par jour chez la plupart des patients. Toutefois, certains patients peuvent obtenir un meilleur résultat avec une posologie de 0,5 mg une fois par jour, tandis que d'autres pourront avoir besoin de 1,5 mg une fois par jour. Chez les sujets de poids  $< 50$  kg, la posologie initiale recommandée est de 0,25 mg de la solution buvable à 1 mg/ml une fois par jour. La solution buvable à 1 mg/ml est la forme galénique recommandée pour l'administration de 0,25 mg. Si nécessaire, cette posologie peut être ajustée au cas par cas par paliers de 0,25 mg une fois par jour, en respectant un intervalle d'au moins 48 h. La posologie optimale est de

0,5 mg une fois par jour chez la plupart des patients. Toutefois, certains patients peuvent obtenir un meilleur résultat avec une posologie de 0,25 mg une fois par jour, tandis que d'autres pourront avoir besoin de 0,75 mg de la solution buvable à 1 mg/ml une fois par jour. La solution buvable à 1 mg/ml est la forme galénique recommandée pour l'administration de 0,75 mg.

Comme pour tout traitement symptomatique, la poursuite du traitement par rispéridone doit être constamment réévaluée et justifiée.

En l'absence d'expérience chez les enfants de moins de 5 ans atteints de ce trouble, la rispéridone n'est pas recommandée chez cette population de patients.

### Insuffisance rénale et hépatique

Les insuffisants rénaux ont une moins bonne capacité d'élimination de la fraction antipsychotique active que les adultes présentant une fonction rénale normale. Les insuffisants hépatiques présentent une augmentation de la concentration plasmatique de la fraction libre de rispéridone.

Indépendamment de l'indication, la posologie initiale et les posologies ultérieures doivent être divisées par deux et l'ajustement de la posologie doit se faire plus lentement chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

La rispéridone doit être utilisée avec prudence dans ces groupes de patients.

### **Mode d'administration**

Les comprimés pelliculés sont destinés à être utilisés par voie orale. Les aliments n'influencent pas l'absorption de la rispéridone.

Il est conseillé d'arrêter progressivement le traitement. Des symptômes de sevrage aigus, se manifestant notamment par des nausées, des vomissements, une transpiration abondante et une insomnie, ont été rarement rapportés après la suppression brutale de doses élevées d'antipsychotiques (voir rubrique 4.8). Le retour des symptômes psychotiques est également possible et des cas d'apparition de troubles des mouvements involontaires (comme l'acathésie, la dystonie et la dyskinésie) ont été rapportés.

### **Passage à la rispéridone après un traitement par d'autres antipsychotiques**

Compte tenu des contraintes médicales, il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement antérieur pendant l'instauration du traitement par rispéridone. De même, compte tenu des contraintes médicales, pour les patients qui passent à la rispéridone après avoir reçu un antipsychotique à action prolongée, il est conseillé d'instaurer la rispéridone au moment et à la place de l'injection suivante. La nécessité de poursuivre les traitements en cours contre la maladie de Parkinson doit être réévaluée régulièrement.

### **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 souffrant de démence

*Augmentation de la mortalité chez les personnes âgées démentes*

Dans une méta-analyse regroupant 17 essais contrôlés réalisés portant sur des antipsychotiques atypiques, compris la rispéridone, des patients âgés déments traités par des antipsychotiques atypiques ont présenté une augmentation de la mortalité comparativement au placebo. Dans les essais sur la rispéridone orale contrôlés par placebo et menés dans cette population, le taux de mortalité s'élevait à 4,0 % parmi les patients traités par rispéridone contre 3,1 % sous placebo. Le rapport de cotes (intervalle de confiance exact à 95 %) était de 1,21 (0,7-2,1). L'âge moyen (âges extrêmes) des patients décédés était de 86 ans (67-100).

Des données émanant de deux grandes études observationnelles ont montré que les personnes âgées atteintes de démence traitées par des antipsychotiques conventionnels sont également exposées à un risque légèrement accru de décès par rapport à celles non traitées. Les données sont toutefois insuffisantes pour estimer avec certitude l'ampleur exacte de ce risque, et la cause de cette augmentation de risque n'est pas connue. Quant à savoir dans quelle mesure les observations de mortalité accrue réalisées dans les études observationnelles peuvent être imputées aux antipsychotiques plutôt qu'à une ou plusieurs caractéristique(s) des patients, aucune réponse claire n'a été apportée à cet égard.

#### *Utilisation concomitante de furosémide*

Dans les essais sur la rispéridone contrôlés par placebo et portant sur des patients âgés souffrant de démence, une incidence accrue de la mortalité a été observée chez les patients recevant à la fois du furosémide et de la rispéridone (7,3 % ; âge moyen 89 ans, âges extrêmes 75-97), par rapport aux patients sous rispéridone uniquement (3,1 % ; âge moyen 84 ans, âges extrêmes 70-96) ou sous furosémide uniquement (4,1 % ; âge moyen 80 ans, âges extrêmes 67-90). Cette augmentation de la mortalité chez les patients traités par l'association de furosémide et de rispéridone a été observée dans deux essais cliniques sur quatre. Rien de tel n'a été observé en cas d'utilisation concomitante de rispéridone avec d'autres diurétiques (principalement les diurétiques thiazidiques utilisés à faible dose). Aucun mécanisme physiopathologique n'a pu être identifié pour expliquer ce résultat et aucune cause récurrente de décès n'a pu être établie. Néanmoins, il convient d'être prudent et d'examiner les risques et les bénéfices de cette association, ou d'une association avec d'autres diurétiques puissants, avant de décider d'utiliser ce médicament. Aucune incidence de la mortalité n'a été observée chez les patients prenant d'autres diurétiques en association avec la rispéridone. Indépendamment du traitement, la déshydratation constituait un facteur de risque général de mortalité et doit donc être soigneusement évitée chez les patients âgés souffrant de démence.

#### Évènements indésirables cérébrovasculaires (EICV)

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 a été observé. Les données groupées de six études avec de la rispéridone contrôlées par placebo, menées essentiellement sur des patients âgés (> 65 ans) souffrant de démence, ont montré que des EICV (graves et non graves confondus) se sont produits chez 3,3 % (33/1 009) des patients sous rispéridone et 1,2 % (8/712) des patients sous placebo. Le rapport de cotes (intervalle de confiance exact à 95 %) était de 2,96 (1,34-7,50). Le mécanisme susceptible d'expliquer cette augmentation du risque n'est pas connu. Une élévation similaire du risque ne peut être exclue pour d'autres antipsychotiques, ni pour d'autres populations de patients. La rispéridone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'AVC. Le risque d'EICV était significativement plus élevé chez les patients présentant un type de démence mixte ou de type vasculaire par rapport à la démence de type Alzheimer. De ce fait, les patients souffrant d'un autre type de démence que la démence de type Alzheimer ne doivent pas être traités par rispéridone.

Il est conseillé aux médecins d'évaluer les risques et les bénéfices de l'utilisation de rispéridone chez les patients âgés souffrant de démence, en tenant compte des prédicteurs du risque d'AVC pour chaque patient. Il faut bien avertir les patients/aidants qu'ils doivent signaler immédiatement tout signe ou symptôme évoquant un EICV, tel qu'une faiblesse ou un engourdissement soudain du visage, des bras ou des jambes et des problèmes d'élocution ou de vision. Toutes les options de traitement doivent être envisagées sans délai, y compris l'arrêt de la rispéridone.

La rispéridone doit uniquement être utilisée sur une courte durée pour traiter l'agressivité persistante de patients souffrant de démence de type Alzheimer modérée à sévère, pour compléter des traitements non pharmacologiques dont l'efficacité s'est avérée limitée ou inexistante et quand il existe un risque de violence contre eux-mêmes ou les autres.

Les patients doivent être régulièrement réévalués, de même que la nécessité de poursuivre le traitement.

### Hypotension posturale

Du fait de l'activité alphabloquante de la rispéridone, une hypotension (posturale) peut apparaître, en particulier pendant la phase initiale d'ajustement de la posologie. Une hypotension cliniquement significative a été observée après la mise sur le marché dans le cadre de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement antihypertenseur. La rispéridone doit être utilisée avec prudence chez les patients dont on sait qu'ils présentent une affection cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, anomalies de la conduction, déshydratation, hypovolémie ou affection cérébrovasculaire) et la posologie doit être ajustée progressivement, conformément aux recommandations (voir rubrique 4.2). Une réduction de la posologie doit être envisagée si une hypotension apparaît.

### 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 (chez < 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 x 10<sup>9</sup>/l) doivent arrêter le traitement par rispéridone et leur nombre de GB doit être surveillé jusqu'au rétablissement d'une valeur normale.

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

Les médicaments ayant des propriétés antagonistes des récepteurs de la dopamine ont été associés à l'induction d'une dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements rythmiques involontaires, essentiellement de la langue et/ou du visage. L'apparition de symptômes extrapyramidaux est un facteur de risque de dyskinésie tardive. En cas d'apparition de signes ou symptômes de dyskinésie tardive, l'arrêt de tout traitement antipsychotique doit être envisagé.

La prudence est recommandée chez les patients traités par des psychostimulants (par exemple le méthylphénidate) en concomitance avec la rispéridone, comme des symptômes extrapyramidaux peuvent apparaître lors de l'ajustement d'un ou des deux médicaments. Un arrêt progressif du traitement par le psychostimulant est recommandé (voir rubrique 4.5).

### Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Des cas de syndrome malin des neuroleptiques, qui se caractérise par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération du niveau de conscience et une élévation des concentrations sériques de créatine kinase, ont été rapportés avec les antipsychotiques. D'autres signes peuvent être une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Dans ce cas, tout traitement antipsychotique, y compris la rispéridone, doit être interrompu.

### Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy

Les médecins doivent peser les risques et les bénéfices lorsqu'ils prescrivent des antipsychotiques, y compris la rispéridone, à des patients présentant la maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy (DCL). La rispéridone peut aggraver une maladie de Parkinson. Ces deux groupes de patients peuvent présenter un risque accru de syndrome malin des neuroleptiques et de sensibilité renforcée aux antipsychotiques ; ces patients ont, dès lors, été exclus des essais cliniques. Une telle sensibilité renforcée peut se manifester par une confusion, une obnubilation et une instabilité posturale s'accompagnant de chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

### Hyperglycémie et diabète

Hyperglycémie, diabète et exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés au cours du traitement par la rispéridone. Dans certains cas, une prise de poids antérieure a été rapportée, ce qui peut 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 symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris la rispéridone. Une surveillance régulière doit être effectuée afin de détecter une aggravation de la glycémie chez les patients diabétiques.

### Prise de poids

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

### Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est un effet indésirable fréquent du traitement par 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 de culture tissulaire laissent penser que la prolactine pourrait stimuler la croissance cellulaire dans les tumeurs du sein humaines. Bien qu'aucune association manifeste avec l'administration d'antipsychotiques n'ait pu être établie jusqu'ici dans les études cliniques et

épidémiologiques, la prudence s'impose chez les patients présentant des antécédents médicaux en rapport avec ce problème. La rispéridone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une hyperprolactinémie existante et ceux qui ont des tumeurs susceptibles de dépendre de la prolactine.

### Allongement de l'espace QT

De rares cas d'allongement de l'espace QT ont été rapportés après la mise sur le marché. Comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est de rigueur quand la rispéridone est prescrite à des patients ayant des problèmes connus de type maladie cardiovasculaire, antécédents familiaux d'allongement de l'espace QT, bradycardie ou perturbations électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), car elle peut augmenter le risque d'effets pro-arythmiques, et quand elle est utilisée en association avec des médicaments connus pour allonger l'espace QT.

### Convulsions

La rispéridone doit être utilisée avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de crise convulsive, ou en présence d'autres circonstances susceptibles d'abaisser le seuil d'apparition des convulsions.

### Priapisme

Le traitement par rispéridone peut entraîner un priapisme du fait qu'elle bloque les récepteurs alpha-adrénergiques.

### Régulation de la température corporelle

Une perturbation de la capacité de l'organisme à réduire sa température centrale a été attribuée aux antipsychotiques. Une prise en charge appropriée doit être conseillée lorsque la rispéridone est prescrite à des patients qui se trouveront dans une situation susceptible d'augmenter la température profonde du corps, p. ex. un exercice physique intense, l'exposition à une chaleur extrême, la prise concomitante d'un traitement aux propriétés anticholinergiques ou une propension 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 atteints d'insuffisance rénale ont une capacité moins élevée à éliminer la fraction antipsychotique active que les adultes ayant une fonction rénale normale. Les patients ayant une altération de la fonction 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. Les patients recevant des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV. Dès lors, il convient d'identifier tous les facteurs de risque possibles de TEV, avant et pendant le traitement par rispéridone, et de mettre en place des mesures de prévention.

### 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 de la conduite, les causes physiques ou sociales de leur comportement agressif, telles qu'une souffrance physique ou des exigences environnementales inappropriées, doivent être attentivement recherchées.

L'effet sédatif de la rispéridone doit être étroitement surveillé dans cette population du fait de son impact possible sur les capacités d'apprentissage. Un changement de l'heure d'administration de la rispéridone peut améliorer l'impact de son effet sédatif sur les capacités de concentration des enfants et des adolescents.

La rispéridone a été associée à des augmentations moyennes du poids corporel et de l'indice de masse corporelle (IMC). Il est recommandé de mesurer le poids avant le traitement et de contrôler le poids régulièrement. Les variations de taille observées dans les études de suivi ouvertes étaient conformes aux normes attendues aux âges considérés. L'effet d'un traitement par rispéridone de longue durée sur la maturation sexuelle et la taille n'a pas été étudié de manière appropriée.

Du fait des effets potentiels d'une hyperprolactinémie prolongée sur la croissance et la maturation sexuelle chez l'enfant et l'adolescent, il faut envisager une évaluation clinique régulière de leur bilan endocrinien, notamment par une surveillance de la taille, du poids, de la maturation sexuelle, des menstruations et d'autres effets potentiellement influencés par 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.

Pendant le traitement par rispéridone, il faut également rechercher régulièrement la présence éventuelle de symptômes extrapyramidaux et d'autres troubles des mouvements.

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

### Excipients

*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.

#### *Sodium*

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 avec d'autres antipsychotiques, la prudence s'impose lorsque l'on prescrit la rispéridone avec d'autres médicaments connus pour allonger l'espace QT, comme les antiarythmiques (p. ex. quinidine, disopyramide, procaïnamide, propafénone, amiodarone, sotalol), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), les antidépresseurs tétracycliques (maprotiline), certains antihistaminiques, d'autres antipsychotiques, certains antipaludéens (quinine et méfloquine) et les médicaments entraînant un déséquilibre électrolytique (hypokaliémie, hypomagnésémie), une bradycardie ou une inhibition du métabolisme hépatique de la rispéridone. Cette liste est donnée à titre indicatif et ne prétend pas être exhaustive.

#### Substances actives agissant au niveau central et alcool

La rispéridone doit être utilisée avec prudence en association avec d'autres substances agissant sur le système nerveux central, en particulier l'alcool, les opiacés, les antihistaminiques et les benzodiazépines, du fait du risque accru de sédation.

#### Lévodopa et agonistes de la dopamine

La rispéridone peut contrarier l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes de la dopamine. Si une telle association est jugée nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, il conviendra de prescrire la plus petite dose efficace de chaque médicament.

#### Médicaments avec effet hypotenseur

Une hypotension cliniquement significative a été observée après la mise sur le marché dans le cadre de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement antihypertenseur.

#### Psychostimulants

L'utilisation concomitante de psychostimulants (comme le méthylphénidate) avec de la rispéridone peut induire des symptômes extrapyramidaux lors du changement de l'un ou des deux traitements (voir rubrique 4.4).

#### Palipéridone

L'utilisation concomitante de 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.

### **Interactions pharmacocinétiques**

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

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

#### Inhibiteurs puissants du CYP2D6

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

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

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

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

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

#### Substances actives fortement liés aux protéines

Lorsque la rispéridone est utilisé avec des substances actives\_ fortement liés aux protéines, il n'y a aucun déplacement cliniquement pertinent de chacun des substances actives\_ 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 la rispéridone chez des enfants et des adolescents ne modifie pas la pharmacocinétique et l'efficacité de la rispéridone.

#### **Exemples**

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

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

##### *Antibiotiques :*

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

##### *Anticholinestérasiques :*

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

##### *Antiépileptiques :*

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

##### *Antifongiques :*

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

##### *Antipsychotiques :*

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

##### *Antiviraux :*

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

##### *Bêtabloquants :*

- Certains bêtabloquants 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 appropriées sur l'utilisation de la rispéridone chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet tératogène, mais ont permis d'observer d'autres types de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris l'olanzapine) pendant le troisième trimestre de la grossesse courent le risque de présenter des réactions indésirables, y compris des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage dont l'intensité et la durée après l'accouchement peuvent varier. Des symptômes de type agitation, hypertonie, hypotonie, tremblement, somnolence, détresse respiratoire ou difficultés d'alimentation ont été signalés. Dès lors, les nouveau-nés doivent être surveillés attentivement.

Dès lors, la rispéridone ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, à moins d'être absolument nécessaire. S'il est nécessaire d'arrêter le traitement pendant la grossesse, il convient de le faire progressivement.

### Allaitement

Les études effectuées chez l'animal ont montré que la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait. Il a été prouvé que la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone étaient également

excrétées en petites quantités dans le lait maternel humain. Il n'existe pas de données sur les effets indésirables chez les nourrissons allaités. Dès lors, les avantages de l'allaitement doivent être mis en rapport avec 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 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 et à utiliser des machines**

La rispéridone peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, du fait d'effets potentiels sur le système nerveux et la vision (voir rubrique 4.8). Dès lors, il faut conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser de machines avant que leur sensibilité individuelle n'ait été établie.

### **4.8 Effets indésirables**

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

Les EI qui semblaient liés à la dose étaient le parkinsonisme et l'acathésie.

Les effets énumérés ci-dessous sont tous les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché. Les normes de fréquence suivantes sont d'application : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) très rare ( $< 1/10000$ ).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	
<b>Infections et infestations</b>		pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, infection de l'oreille, grippe	Infection des voies respiratoires, cystite, infection oculaire, amygdalite, onychomycose, cellulite, infection localisée, infection virale, acarodermatite	infection		

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			neutropénie, diminution du nombre de globules blancs, thrombocytopénie, anémie, diminution de l'hématocrite, augmentation du nombre d'éosinophiles	agranulocytose <sup>c</sup>		
<b>Affections du système immunitaire</b>			hypersensibilité	réaction anaphylactique <sup>c</sup>		
<b>Affections endocriniennes</b>		hyperprolactinémie <sup>a</sup>		sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose dans les urines		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		prise de poids, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit	diabète sucré <sup>b</sup> , hyperglycémie, polydipsie, perte de poids, anorexie, augmentation des taux sanguins de cholestérol	intoxication à l'eau <sup>c</sup> , hypoglycémie, hyperinsulinémie <sup>c</sup> , augmentation des taux sanguins de triglycérides	acidocétose diabétique	
<b>Affections psychiatriques</b>	insomnie <sup>d</sup>	troubles du sommeil, agitation, dépression, anxiété	manie, état confusionnel, diminution de la libido, nervosité, cauchemars	catatonie, somnambulisme, troubles des conduites alimentaires liés au sommeil, affect émoussé, anorgasmie		
<b>Affections du système nerveux</b>	sédation/somnolence, parkinsonisme <sup>d</sup> , céphalées	acathésie <sup>d</sup> , dystonie <sup>d</sup> , étourdissements, dyskinésie <sup>d</sup> , tremblements	dyskinésie tardive, ischémie cérébrale, absence de réponse aux stimuli, perte de connaissance, diminution de la conscience, convulsions <sup>d</sup> , syncope, hyperactivité psychomotrice, troubles de l'équilibre, anomalies de la coordination, étourdissements orthostatiques, troubles de	syndrome neuroleptique malin, affection vasculaire cérébrale, coma diabétique, titubation de la tête		

			l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésies			
<b>Affections oculaires</b>		vision trouble, conjonctivite	photophobie, sécheresse oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, hyperémie oculaire	glaucome, troubles du mouvement oculaire, révulsion oculaire, croûtes sur le bord des paupières, syndrome de l'iris hypotonique (peropérateur) <sup>c</sup>		
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			vertiges, acouphènes, otalgie			
<b>Affections cardiaques</b>		tachycardie	fibrillation auriculaire, bloc auriculoventriculaire, troubles de la conduction, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, bradycardie, anomalies de l'électrocardiogramme, palpitations	arythmies sinusales		
<b>Affections vasculaires</b>		hypertension	hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices	embolie pulmonaire, thrombose veineuse		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		dyspnée, douleur laryngo-pharyngée, toux, épistaxis, congestion nasale	pneumonie de déglutition, congestion pulmonaire, congestion des voies respiratoires, râles, respiration sifflante, dysphonie, affection respiratoire	syndrome d'apnées du sommeil, hyperventilation		
<b>Affections gastro-intestinales</b>		douleur abdominale, inconfort abdominal, vomissements, nausées, constipation,	incontinence fécale, fécalome, gastroentérite, dysphagie, flatulence	pancréatite, occlusion intestinale, gonflement de la langue, chéilite	iléus	

		diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleurs dentaires				
<b>Affections hépatobiliaires</b>			augmentation des transaminases, augmentation des gammaglutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques	jaunisse		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		éruption cutanée, érythème	urticaire, prurit, alopecie, hyperkératose, eczéma, sécheresse cutanée, coloration anormale de la peau, acné, dermatite séborrhéique, affection cutanée, lésion cutanée	toxidermie, pellicules	angio-œdème	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, dorsalgies, arthralgies	augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, anomalies posturales, raideur articulaire, gonflement articulaire, faiblesse musculaire, douleurs cervicales	rhabdomyolyse		
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		incontinence urinaire	pollakiurie, rétention urinaire, dysurie			
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>				syndrome de sevrage médicamenteux chez le nouveau-né <sup>c</sup>		
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation, aménorrhée, troubles menstruels <sup>d</sup> , gynécomastie, galactorrhée, dysfonction sexuelle, douleur mammaire, inconfort	priapisme <sup>c</sup> , retard des règles, engorgement mammaire, hypertrophie mammaire, écoulement mammaire		

			mammaire, sécrétions vaginales			
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		œdème <sup>d</sup> , pyrexie, douleur thoracique, asthénie, fatigue, douleur	œdème du visage, frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, inconfort thoracique, malaise, sensation d'être anormal, inconfort	hypothermie, diminution de la température corporelle, froideur des extrémités, syndrome de sevrage médicamenteux, induration <sup>c</sup>		
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>		chute	douleur liée à la procédure			

<sup>a</sup> Dans certains cas, l'hyperprolactinémie peut entraîner une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une anovulation, une galactorrhée, un trouble de la fertilité, une diminution de la libido et un dysfonctionnement érectile.

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

<sup>c</sup> Non observé au cours des études cliniques réalisées avec la rispéridone mais observé après la commercialisation de la rispéridone.

<sup>d</sup> Des troubles extrapyramidaux peuvent se manifester tels que : **syndrome parkinsonien** (hypersécrétion salivaire, raideur musculo-squelettique, parkinsonisme, bave, signe de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, tension musculaire, akinésie, raideur de la nuque, rigidité musculaire, trouble parkinsonien de la marche et réflexe fronto-orbitaire anormal, tremblement parkinsonien de repos), **acathésie** (acathésie, agitation, hyperkinésie et syndrome des jambes sans repos), tremblement, **dyskinésie** (dyskinésie, secousses musculaires, choréoathétose, athétose et myoclonie), dystonie.

La **dystonie** englobe des symptômes tels que dystonie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, crise oculogyre, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonos, spasme oropharyngée, pleurothotonus, spasme de la langue et trismus. Il faut noter qu'un large éventail de symptômes a été englobé sans qu'ils aient tous une origine extrapyramidale. **L'insomnie** inclut : insomnie initiale, insomnie en milieu de nuit ; les **convulsions** incluent : convulsions de type Grand mal ; 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 rispéridone et on peut donc s'attendre à leur survenue avec la rispéridone.

#### Affections cardiaques

Syndrome de tachycardie orthostatique posturale.

#### Effets de classe

Comme pour d'autres antipsychotiques, de très rares cas d'allongement de l'espace QT ont été rapportés sous rispéridone après la mise sur le marché. D'autres effets cardiaques de classe ont été rapportés avec les antipsychotiques qui allongent l'espace QT, notamment : arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite, arrêt cardiaque et torsade de pointes.

#### Thrombose veineuse

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

#### Prise de poids

Les pourcentages de patients adultes souffrant de schizophrénie traités par rispéridone ou un placebo et présentant une prise de poids  $\geq 7\%$  ont été comparés dans le cadre de l'analyse groupée d'essais de 6 à 8 semaines contrôlés par placebo. Cette analyse a mis en évidence une augmentation statistiquement significative de l'incidence de la prise de poids sous rispéridone (18 %) par rapport au placebo (9 %). L'analyse groupée de plusieurs études de 3 semaines contrôlées par placebo, menées chez des patients adultes présentant un épisode de manie aiguë, a montré que l'incidence d'une prise de poids  $\geq 7\%$  en fin d'étude était comparable dans les groupes sous rispéridone (2,5 %) et sous placebo (2,4 %) ; elle était légèrement plus élevée dans le groupe des témoins actifs (3,5 %).

Dans une population d'enfants et d'adolescents présentant un trouble de la conduite et d'autres comportements perturbateurs, les études à long terme ont mis en évidence une prise de poids moyenne de 7,3 kg après 12 mois de traitement. La prise de poids attendue chez un enfant normal âgé de 5 à 12 ans est de 3 à 5 kg par an. Dans la tranche des 12-16 ans, une prise de poids du même ordre (3 à 5 kg par an) continue d'être observée chez les filles, tandis que les garçons prennent environ 5 kg par an.

#### Informations supplémentaires sur certaines populations spécifiques

L'incidence des événements indésirables rapportés était plus élevée chez les patients âgés souffrant de démence ou les patients pédiatriques que chez les patients adultes, comme le montrent les chiffres ci-dessous :

##### *Patients âgés souffrant de démence*

Parmi les événements indésirables rapportés lors des essais cliniques, les accidents ischémiques transitoires et les accidents vasculaires cérébraux l'ont été à une fréquence de 1,4 % et 1,5 %, respectivement, chez les patients âgés souffrant de démence. En outre, les événements indésirables suivants ont été rapportés à une fréquence  $\geq 5\%$  chez les patients âgés souffrant de démence, et à une fréquence au moins deux fois supérieure à celle observée chez les autres patients adultes : infection urinaire, œdème périphérique, léthargie et toux.

##### *Population pédiatrique*

Généralement, les effets indésirables chez l'enfant semblent comparables à ceux observés chez l'adulte.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés à une fréquence  $\geq 5\%$  chez les patients pédiatriques (5 à 17 ans), et à une fréquence au moins deux fois supérieure à celle observée dans les essais cliniques menés chez l'adulte : somnolence/sédation, fatigue, céphalée, augmentation de l'appétit, vomissements, infection des voies respiratoires supérieures, congestion nasale, douleur abdominale, étourdissement, toux, pyrexie, tremblement, diarrhée et énurésie.

Les effets d'un traitement au long terme par la rispéridone sur la maturation sexuelle et la taille n'ont pas été adéquatement étudiés (voir rubrique 4.4, 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](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

En général, les signes et symptômes rapportés sont ceux qui découlent d'une exacerbation des effets pharmacologiques connus de la rispéridone, à savoir : somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, symptômes extrapyramidaux. En cas de surdosage, un allongement de l'espace QT et des convulsions ont été signalés. Des torsades de pointes ont été signalées en association avec un surdosage impliquant un mélange de rispéridone et de paroxétine.

En cas de surdosage aigu, il faut songer à la possibilité d'un surdosage impliquant de multiples médicaments.

### Traitement

Dégager les voies respiratoires et garantir qu'elles restent dégagées et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. L'administration de charbon activé et d'un laxatif ne doivent être envisagés que si l'absorption du médicament remonte à moins d'une heure. Une surveillance cardiovasculaire doit être mise en œuvre immédiatement, notamment par électrocardiographie continue, en vue de détecter d'éventuelles arythmies.

La rispéridone n'a pas d'antidote spécifique. Dès lors, il convient de mettre en place des mesures de soutien appropriées. L'apparition d'une hypotension et d'un collapsus cardio-vasculaire doit être traitée par des moyens appropriés comme des liquides intraveineux et/ou des agents sympathomimétiques. Face à des symptômes extrapyramidaux sévères, il convient d'administrer un anticholinergique. Le patient doit être gardé sous étroite surveillance médicale jusqu'à son rétablissement.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres antipsychotiques, Code ATC : N05AX08

### Mécanisme d'action

La rispéridone est un antagoniste sélectif des récepteurs monoaminergiques possédant des propriétés uniques. Elle présente une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub>. La rispéridone se lie également aux récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques et, avec une plus faible affinité, aux récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> et alpha<sub>2</sub>-adrénergiques. La rispéridone n'a pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques. Bien que la rispéridone soit un puissant antagoniste des récepteurs D<sub>2</sub>, ce qui explique probablement son effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle a moins tendance à réduire l'activité motrice et à provoquer une catalepsie que les antipsychotiques classiques. L'équilibre entre les effets antagonistes sérotoninergiques et dopaminergiques centraux pourrait réduire le risque d'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 de courte durée de la schizophrénie a été établie dans quatre études de 4 à 8 semaines, qui incluaient plus de 2 500 patients respectant les critères de schizophrénie du DSM-IV. Dans le cadre d'un essai de 6 semaines contrôlé par placebo prévoyant l'administration de rispéridone jusqu'à la posologie de 10 mg/jour en deux prises quotidiennes après une phase d'ajustement, la rispéridone s'est avérée supérieure au placebo en termes d'amélioration du score total sur l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique (BPRS). Dans un essai de 8 semaines contrôlé par placebo prévoyant l'administration de quatre doses fixes de rispéridone (2, 6, 10 et 16 mg/jour, en deux prises quotidiennes), les quatre groupes sous rispéridone ont obtenu de meilleurs résultats que le placebo au niveau du score total sur l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*). Dans un essai de 8 semaines comparant cinq doses fixes de rispéridone (1, 4, 8, 12 et 16 mg/jour, en deux prises quotidiennes), les groupes recevant 4, 8 et 16 mg/jour de rispéridone ont obtenu de meilleurs résultats que le groupe recevant 1 mg de rispéridone au niveau du score PANSS total. Dans un essai de 4 semaines contrôlé par placebo comparant deux doses fixes de rispéridone (4 et 8 mg/jour, en une prise quotidienne), les deux groupes sous rispéridone ont obtenu de meilleurs résultats que le groupe sous placebo pour plusieurs items de l'échelle PANSS, y compris le score total et une mesure évaluant la réponse au traitement (réduction du score PANSS total > 20 %). Dans un essai de plus longue durée, des patients ambulatoires respectant majoritairement les critères de schizophrénie du DSM-IV et cliniquement stables depuis au moins 4 semaines sous traitement antipsychotique ont été randomisés pour être traités par rispéridone (2 à 8 mg/jour) ou par halopéridol pendant 1 à 2 ans, en vue d'observer les rechutes. Sur cette période, les patients sous rispéridone ont présenté un délai de récurrence significativement plus long que les patients traités par halopéridol.

#### *Épisodes maniaques associés au trouble bipolaire*

L'efficacité de la rispéridone en monothérapie dans le traitement aigu des épisodes maniaques associés au trouble bipolaire de type I a été établie dans trois études en double aveugle, contrôlées par placebo, portant sur environ 820 patients présentant un trouble bipolaire de type I d'après les critères du DSM-IV. Dans ces trois études, la rispéridone, administrée à raison de 1 à 6 mg/jour (dose initiale de 3 mg dans deux des trois études et de 2 mg dans la troisième), s'est avérée significativement supérieure au placebo sur le critère d'évaluation principal prédéfini, à savoir l'évolution du score total après 3 semaines sur l'échelle YMRS (*Young Mania Rating Scale*) par rapport au score de départ. Les critères d'efficacité secondaires confirmaient généralement les résultats du critère principal. Le pourcentage de patients présentant une réduction  $\geq$  50 % de leur score YMRS total par rapport à leur score de départ

après 3 semaines était significativement plus élevé sous rispéridone que sous placebo. L'une des trois études comprenait un groupe de patients sous halopéridol et une phase d'entretien en double aveugle de 9 semaines. L'efficacité s'est confirmée tout au long des 9 semaines du traitement d'entretien. L'évolution du score YMRS total par rapport à la valeur de départ traduisait une amélioration constante et était comparable dans les groupes traités par rispéridone et halopéridol au terme de la semaine 12.

L'efficacité de l'association de rispéridone aux thymorégulateurs pour traiter une manie aiguë a été établie dans une des deux études en double aveugle menées sur 3 semaines et incluant environ 300 patients respectant les critères d'un trouble bipolaire de type I selon le DSM-IV. Dans une étude de 3 semaines, la rispéridone, administrée à raison de 1 à 6 mg/jour après une dose initiale de 2 mg/jour et associée au lithium ou au valproate, s'est avérée supérieure au lithium ou au valproate en monothérapies sur le critère d'évaluation principal prédéfini, à savoir l'évolution du score YMRS total entre le début de l'étude et l'issue de la troisième semaine. Dans une seconde étude de 3 semaines, la rispéridone, administrée à raison de 1 à 6 mg/jour après une dose initiale de 2 mg/jour et associée au lithium, au valproate ou à la carbamazépine, n'a pas donné de meilleurs résultats que le lithium, le valproate ou la carbamazépine en monothérapies en termes de réduction du score YMRS total. L'échec de cette étude pourrait notamment s'expliquer par l'influence de la carbamazépine sur la clairance de la rispéridone et de la 9-hydroxy-rispéridone, donnant lieu à des concentrations sous-thérapeutiques de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone. Après exclusion du groupe traité par carbamazépine dans le cadre d'une analyse *a posteriori*, la rispéridone associée au lithium ou au valproate s'est avérée supérieure au lithium et au valproate en monothérapies en termes de réduction du score YMRS total.

#### *Agressivité persistante chez les patients souffrant de démence*

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD), qui englobent des troubles comportementaux tels que agressivité, agitation, psychose, troubles de l'activité et troubles affectifs, a été établie dans trois études en double aveugle contrôlées par placebo incluant 1 150 patients âgés souffrant de démence modérée à sévère. L'une des études portait sur des posologies fixes de rispéridone de 0,5, 1 et 2 mg/jour. Les deux autres études portaient sur des doses variables, avec des groupes de patients recevant un éventail de doses compris entre 0,5 et 4 mg/jour pour l'une contre 0,5 et 2 mg/jour pour l'autre. La rispéridone s'est avérée efficace, de manière statistiquement et cliniquement significative, pour traiter l'agressivité et, dans une moindre mesure, l'agitation et la psychose chez les patients âgés souffrant de démence (sur l'échelle d'évaluation des comportements pathologiques BEHAVE-AD et selon l'inventaire de l'agitation de Cohen-Mansfield [CMAI]). L'effet thérapeutique de la rispéridone s'est avéré indépendant du score MMSE (*Mini-Mental State Examination*) (et par conséquent de la gravité de la démence), des propriétés sédatives de la rispéridone, de la présence ou de l'absence de psychose et du type de démence : Alzheimer, vasculaire ou mixte. (Voir aussi rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

##### *Trouble de la conduite*

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement de courte durée des comportements perturbateurs a été établie dans deux études en double aveugle contrôlées par placebo, portant sur environ 240 patients de 5 à 12 ans présentant un trouble du comportement perturbateur (TCP) diagnostiqué selon les critères du DSM-IV et un fonctionnement intellectuel limite ou un retard mental/un trouble de l'apprentissage léger à modéré. Dans ces deux études, la rispéridone (0,02 à 0,06 mg/kg/jour) s'est avérée significativement supérieure au placebo pour le critère d'évaluation principal prédéfini, à savoir

l'évolution, après 6 semaines, du score de départ enregistré sur la sous-échelle « Problème de conduite » du formulaire *Nisonger-Child Behaviour Rating Form (N-CBRF)*.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La rispéridone est métabolisée en 9-hydroxy-rispéridone, qui présente une activité pharmacologique similaire à celle de la rispéridone (voir « Biotransformation et élimination »).

### Absorption

La rispéridone est complètement absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures. La biodisponibilité orale absolue de la rispéridone s'élève à 70 % (CV = 25 %). La biodisponibilité orale relative obtenue à partir d'un comprimé s'élève à 94 % (CV = 10 %) par rapport à une solution. L'absorption n'est pas influencée par la nourriture ; la rispéridone peut être administrée pendant 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 après 4 à 5 jours d'administration.

### Distribution

La rispéridone est rapidement distribuée. Le volume de distribution est de 1 à 2 l/kg. La rispéridone se lie à l'albumine et à l'alpha 1-glycoprotéine acide dans le plasma. La rispéridone se lie à 90 % aux protéines plasmatiques et la 9-hydroxyrispéridone, à 77 %.

### Biotransformation et élimination

La rispéridone est métabolisée par le CYP2D6 en 9-hydroxy-rispéridone, qui présente une activité pharmacologique similaire à celle de la rispéridone. Ensemble, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone forment la fraction antipsychotique active. Le CYP2D6 est sujet au polymorphisme génétique. Les métaboliseurs rapides du CYP2D6 transforment rapidement la rispéridone en 9-hydroxy-rispéridone tandis que les métaboliseurs lents du CYP2D6 la transforment beaucoup plus lentement. Bien que, chez les métaboliseurs rapides, les concentrations de rispéridone soient moins élevées et celles de 9-hydroxy-rispéridone plus élevées que chez les métaboliseurs lents, la pharmacocinétique des deux substances conjuguées (c.-à-d. la fraction antipsychotique active) est similaire chez les métaboliseurs lents et rapides du CYP2D6, après une dose unique comme après des doses répétées. La rispéridone est également métabolisée par N-déalkylation. Les études *in vitro* menées sur des microsomes hépatiques humains ont montré qu'à une concentration cliniquement pertinente, la rispéridone n'inhibe pas significativement le métabolisme des médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, y compris les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP3A5. Une semaine après l'administration, 70 % de la dose est excrétée dans l'urine et 14 % dans les selles. La rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone retrouvées dans l'urine représentent 35 à 45 % de la dose administrée. Le reste se présente sous la forme de métabolites inactifs. Après administration orale à des patients psychotiques, la demi-vie d'élimination de la rispéridone est 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 dans l'éventail des doses thérapeutiques.

### Patients âgés/insuffisance hépatique et rénale

Une étude pharmacocinétique avec rispéridone par voie orale à dose unique a révélé, en moyenne, une augmentation de 43 % des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active, une

prolongation de 38 % de la demi-vie et une réduction de 30 % de la clairance de la fraction antipsychotique active chez les patients âgés.

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). Chez les insuffisants hépatiques, les concentrations plasmatiques de rispéridone étaient normales mais la fraction libre moyenne de rispéridone dans le plasma était augmentée d'environ 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.

#### Patients pédiatriques

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

#### Sexe, origine ethnique et consommation de tabac

Une analyse pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet manifeste du sexe, de l'origine ethnique ou de la consommation de tabac sur la pharmacocinétique de la rispéridone ou de la fraction antipsychotique active.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études de toxicité (sub)chroniques, dans lesquelles le traitement a été instauré chez des rats et des chiens sexuellement immatures, ont révélé des effets dépendant de la dose sur les glandes mammaires et les appareils génitaux des mâles et des femelles. Ces effets étaient liés à une élévation des taux sériques de prolactine résultant de l'activité antagoniste de la rispéridone sur les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. En outre, les études de culture tissulaire laissent penser que la prolactine pourrait stimuler la croissance cellulaire dans les tumeurs du sein humaines. La rispéridone n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat et le lapin. Dans les études de reproduction chez le rat, on a pu observer des effets indésirables sur les comportements d'accouplement des parents et sur le poids de naissance et la survie des jeunes. Chez le rat, une exposition intra-utérine à la rispéridone a été associée à des déficits cognitifs à l'âge adulte. D'autres antagonistes de la dopamine administrés à des femelles gravides ont eu des effets délétères sur les capacités d'apprentissage et le développement moteur des jeunes.

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.

Aucun effet génotoxique de la rispéridone n'a été mis en évidence suite à une batterie d'examen. Les études de cancérogenèse portant sur l'administration orale de rispéridone au rat et à la souris ont permis d'observer une augmentation de l'incidence des adénomes de l'hypophyse (souris), du pancréas endocrine (rat) et de la glande mammaire (chez les deux espèces). Ces tumeurs peuvent être liées à l'effet antagoniste prolongé sur les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> et à l'hyperprolactinémie. On ignore

à quel point ces données concernant les tumeurs observées chez les rongeurs peuvent représenter ou non un risque pour l'homme. *In vitro* et *sin vivo*, les modèles animaux montrent que des doses élevées de rispéridone peuvent entraîner un allongement de l'espace QT, qui a été associé à une élévation théorique du risque de torsade de pointes chez les patients.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté  
Laurylsulfate de sodium  
Silice colloïdal anhydre  
Cellulose microcristalline  
Amidon prégélatinisé  
Glycolate d'amidon sodique type A  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage :

##### **1 mg**

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E 171)  
Macrogol 6000  
Macrogol 400

##### **2 mg**

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E 171)  
Macrogol 6000  
Oxyde de fer rouge (E 172)  
Macrogol 400  
Oxyde de fer jaune (E 172)

##### **3 mg**

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E 171)  
Macrogol 6000  
Macrogol 400  
Jaune de quinoléine (E 104)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet

### 6.3 Durée de conservation

2 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette PVC/PVDC/Aluminium.

Présentations : 6, 6x1, 10, 20, 20x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 98, 98x1, 100 et 100x1 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma Belgium S.A.  
Laarstraat 16  
2610 Wilrijk  
Belgique

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

Risperidone Teva 1 mg comprimés pelliculés : BE277112

Risperidone Teva 2 mg comprimés pelliculés : BE277121

Risperidone Teva 3 mg comprimés pelliculés : BE277137

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

A. Date de première autorisation : 17/10/2005

B. Date de dernier renouvellement : 14/01/2011

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : /202.

Date d'approbation du texte : .