

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Risperidon Sandoz 1 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution buvable contient 1 mg de rispéridone.

Chaque flacon de 125 ml contient 100 ml de solution buvable, ce qui équivaut à 100 mg de rispéridone.

Excipient à effet notoire :

Chaque ml de solution buvable contient 2,0 mg d'acide benzoïque.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

Risperidon Sandoz 1 mg/ml, solution buvable, est une solution transparente et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La rispéridone est indiquée pour le traitement de la schizophrénie.

La rispéridone est indiquée pour le traitement d'épisodes maniaques modérés à sévères, associés aux troubles bipolaires.

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Schizophrénie

Adultes

La rispéridone peut être administrée une ou deux fois par jour.

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

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

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

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

La rispéridone n'est pas recommandée chez l'enfant atteint de schizophrénie en dessous de 18 ans, compte tenu de l'absence de données concernant l'efficacité.

Episodes maniaques dans le trouble bipolaire

Adultes

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

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

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

L'utilisation de la rispéridone n'est pas recommandée chez l'enfant atteint de manie bipolaire en dessous de 18 ans, compte tenu de l'absence de données concernant l'efficacité.

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

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

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

Trouble du comportement

Enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans

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

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

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

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

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

Mode d'administration

La rispéridone est destinée à un usage oral. La prise d'aliments n'affecte pas l'absorption de la rispéridone.

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

Traitement antérieur par d'autres antipsychotiques

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

Pour les instructions concernant la manipulation de Risperidon Sandoz solution buvable, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients âgés déments

Augmentation de la mortalité chez les personnes âgées atteintes de démence

Au cours d'une méta-analyse de 17 études contrôlées réalisées avec des antipsychotiques atypiques, incluant la rispéridone, des patients âgés atteints de démence et traités par des antipsychotiques atypiques ont présenté une mortalité plus élevée que les patients ayant reçu le placebo. Dans des études contre placebo menées sur la rispéridone par voie orale dans cette population, le taux de mortalité était de 4,0% pour les patients traités par rispéridone, contre 3,1% pour les patients sous placebo. Le risque relatif (95% d'intervalle de confiance exact) était de 1,21 (0,7 – 2,1). L'âge moyen des patients décédés était de 86 ans (extrêmes : 67-100). Les données de deux grandes études observationnelles ont montré que les personnes âgées démentes qui sont traitées avec des antipsychotiques conventionnels présentent également un risque légèrement augmenté de décès par rapport à celles qui ne sont pas traitées. On ne dispose pas de données suffisantes pour donner une estimation solide de l'importance précise du risque, et on ne connaît pas la cause de l'augmentation du risque. On ne sait pas très bien dans quelle mesure les observations d'une mortalité augmentée faites dans les études observationnelles peuvent être attribuées au médicament antipsychotique plutôt qu'à certaines caractéristiques des patients.

Utilisation concomitante de furosémide

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

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

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

Effets indésirables cérébrovasculaires (EICV)

Un quasi triplement du risque d'effets indésirables cérébrovasculaires a été observé avec certains antipsychotiques atypiques dans des études cliniques randomisées contre placebo portant sur une population atteinte de démence.

Les données regroupées de six études avec rispéridone contrôlées par placebo, concernant essentiellement des patients âgés (> 65 ans) déments ont montré que les EICV (sévéres et non sévéres, combinés) touchaient 3,3% (33/1 009) des patients traités par rispéridone et 1,2% (8/712) des patients sous placebo. Le risque relatif (95% d'intervalle de confiance exact) était de 2,96 (1,34 – 7,50). Le mécanisme de cette augmentation du risque est inconnu. On ne peut exclure un risque accru pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients. La rispéridone doit être utilisée

prudemment chez les patients présentant des facteurs de risque pour les accidents vasculaires cérébraux.

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

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

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

L'état du patient doit être réévalué régulièrement, ainsi que la nécessité de poursuivre le traitement.

Hypotension orthostatique

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

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

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

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

Les patients ayant une neutropénie cliniquement significative doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en vue de détecter une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection, et ils doivent être traités rapidement si ces symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (nombre absolu de neutrophiles < $1 \times 10^9/l$) doivent arrêter le traitement par rispéridone et il faut surveiller leur nombre de GB jusqu'au rétablissement d'une valeur normale.

Dyskinésies tardives/symptômes extrapyramidaux (DT/SEP)

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

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

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

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

Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy

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

Hyperglycémie et diabète sucré

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

Gain de poids

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

Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est un effet indésirable fréquent du traitement par la rispéridone. Une évaluation du taux plasmatique de prolactine est recommandée chez les patients présentant des effets indésirables potentiellement associés à la prolactine (ex. : gynécomastie, troubles menstruels, anovulation, troubles de la fertilité, diminution de la libido, dysérection, galactorrhée).

Des études sur des cultures tissulaires suggèrent que la prolactine peut stimuler la croissance cellulaire dans les tumeurs mammaires humaines. Bien que jusqu'à présent, on n'ait pas démontré d'association nette avec l'administration d'antipsychotiques dans les études cliniques et épidémiologiques, la prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents médicaux particuliers. La rispéridone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une hyperprolactinémie préexistante et chez les patients souffrant de tumeurs potentiellement dépendantes de la prolactine.

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT a été très rarement rapporté après la commercialisation du produit. Comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est de rigueur lors de la prescription de rispéridone à des patients souffrant de maladies cardiovasculaires connues, ayant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, une bradycardie ou des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), étant donné que ce médicament peut augmenter le risque d'effets

arythmogènes, ainsi que lors de l'utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Convulsions

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

Priapisme

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

Régulation de la température corporelle

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

Effet antiémétique

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

Thromboembolie veineuse

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

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé pendant une chirurgie de la cataracte chez des patients traités par des médicaments ayant un effet antagoniste sur les récepteurs alpha1a-adrénergiques, y compris la rispéridone (voir rubrique 4.8).

Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. Avant l'intervention chirurgicale, il faut 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 du comportement, il faut pratiquer une évaluation complète des causes organiques et sociales du comportement agressif, comme la douleur ou les exigences inappropriées de l'entourage.

L'effet sédatif de la rispéridone doit être étroitement surveillé dans cette population, étant donné les conséquences possibles sur les facultés d'apprentissage. Une modification du moment

d'administration de la rispéridone pourrait améliorer l'impact de la sédation sur les facultés d'attention des enfants et adolescents.

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

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

Les résultats d'une étude observationnelle post-commercialisation de faible envergure ont montré que les sujets âgés 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 neuroleptiques atypiques. Cette étude n'a pas permis 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 proportionnelle de la croissance.

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

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

Excipients

Ce médicament contient 2,0 mg d'acide benzoïque par ml de solution.

L'augmentation de la bilirubinémie après son déplacement de l'albumine peut augmenter l'ictère néonatal qui peut se transformer en kernictère (dépôts non conjugués de bilirubine dans le tissu cérébral).

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 est de rigueur lors de la prescription de rispéridone en même temps que des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, comme les anti-arythmiques (par ex. quinidine, disopyramide, procaïnamide, propafénone, amiodarone, sotalol), les antidépresseurs tricycliques (comme l'amitriptyline), les antidépresseurs tétracycliques (comme la maprotiline), certains antihistaminiques, d'autres antipsychotiques, certains antimalariques (comme la quinine et la méfloquine), et des médicaments provoquant un déséquilibre électrolytique (hypokaliémie, hypomagnésémie), une bradycardie, ou ceux qui inhibent le métabolisme hépatique de la rispéridone. Cette liste se veut indicative et non exhaustive.

Médicaments exerçant une activité centrale et alcool

La rispéridone doit être utilisée avec prudence en association avec d'autres substances exerçant une activité centrale, incluant notamment l'alcool, les opiacés, les antihistaminiques et les benzodiazépines, en raison du risque accru de sédation.

Lévodopa et agonistes de la dopamine

La rispéridone est susceptible de réduire l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Si l'association est jugée nécessaire, en particulier en cas de maladie de Parkinson au stade terminal, il faut prescrire la dose efficace minimale de chaque traitement.

Médicaments ayant un effet hypotenseur

Des rapports de pharmacovigilance ont décrit une hypotension cliniquement significative lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement antihypertenseur.

Palipéridone

L'utilisation concomitante de la rispéridone orale avec la palipéridone est déconseillée car la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et l'association des deux peut entraîner une exposition additive à la fraction antipsychotique active.

Psychostimulants

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

Interactions pharmacocinétiques

Les aliments n'affectent pas l'absorption de la rispéridone.

La rispéridone est principalement métabolisée par le CYP2D6 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4. La rispéridone et son métabolite actif la 9-hydroxyrispéridone sont des substrats de la glycoprotéine P (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 avoir une influence sur la pharmacocinétique de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

Puissants inhibiteurs du CYP2D6

L'administration de la rispéridone en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 peut augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone, mais augmente celles de la fraction antipsychotique active dans une moindre mesure. Des doses plus élevées d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 peuvent augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone (ex. : la paroxétine, voir ci-après). On s'attend à ce que les autres inhibiteurs CYP2D6, comme la quinidine, puissent affecter les concentrations plasmatiques de la rispéridone de la même manière. Le médecin devra réévaluer la posologie de la rispéridone en cas d'instauration ou d'interruption d'un traitement concomitant par de la paroxétine, de la quinidine ou un autre inhibiteur puissant du CYP2D6, notamment à des doses élevées.

Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp

L'administration de la rispéridone en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut considérablement augmenter les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Le médecin devra réévaluer la posologie de la rispéridone en cas d'instauration ou d'interruption d'un traitement concomitant par de l'itraconazole ou un autre inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp.

Inducteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp

L'administration de la rispéridone en concomitance 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 devra réévaluer la posologie de la rispéridone en cas d'instauration ou d'interruption d'un traitement concomitant par de la carbamazépine ou un autre inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp. Les inducteurs du CYP3A4 exercent leur effet en fonction du temps et peuvent prendre au moins 2 semaines pour atteindre l'effet maximal après leur instauration. Inversement, suite à leur interruption, l'effet des inducteurs du CYP3A4 peut prendre au moins 2 semaines avant de diminuer.

Médicaments fortement liés aux protéines

Lorsque la rispéridone est utilisée avec des médicaments fortement liés aux protéines, aucun déplacement cliniquement pertinent n'est observé avec l'un ou l'autre des médicaments à partir des protéines plasmatiques. En cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments, les notices correspondantes devront être consultées pour obtenir des informations sur la voie métabolique et le besoin éventuel d'ajuster la posologie.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. La pertinence des résultats issus de ces études et concernant les patients pédiatriques est inconnue.

L'utilisation concomitante de psychostimulants (ex. : le méthylphénidate) et de rispéridone chez les enfants et les adolescents n'a pas altéré la pharmacocinétique et l'efficacité de la rispéridone.

Exemples

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

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 et de la fraction antipsychotique active.
- La rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, diminue les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active.

Anticholinestérasiques :

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

Antiépileptiques :

- Il a été montré que la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, diminue les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. 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 glycoprotéine P.
- Le topiramate réduit modestement la biodisponibilité de la rispéridone, mais pas celle de la fraction antipsychotique active. Par conséquent, cette interaction n'est probablement pas cliniquement significative.

Antifongiques :

- L'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, à une posologie de 200 mg/jour, augmente les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active d'environ 70 %, à des doses de rispéridone de 2 à 8 mg/jour.
- Le kétotoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, à une posologie de 200 mg/jour, augmente les concentrations plasmatiques de la rispéridone et diminue celles de la 9-hydroxyrispéridone.

Neuroleptiques :

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

Antiviraux :

- 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 potentialisés par le ritonavir peuvent éventuellement augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

Bêtabloquants :

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

Inhibiteurs calciques :

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

Médicaments utilisés en gastro-entérologie :

- Antihistaminiques H2 : la cimétidine et la ranitidine, de faibles inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4, augmentent 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 les concentrations plasmatiques de la rispéridone, mais augmente celles de la fraction antipsychotique active dans une moindre mesure.
- La paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente les concentrations plasmatiques de la rispéridone mais, à des posologies allant jusqu'à 20 mg/jour, elle augmente celles de la fraction antipsychotique active dans une moindre mesure. Toutefois, 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 ne modifie pas 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 associées à des modifications cliniquement significatives des concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Toutefois, des doses de sertraline ou de fluvoxamine supérieures à 100 mg/jour 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 ne montre pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du valproate ou du topiramate.

Neuroleptiques :

- Aripiprazole, un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 : les comprimés ou les injections de rispéridone n'ont pas affecté la pharmacocinétique de la somme d'aripiprazole et de son métabolite actif, le déhydroaripiprazole.

Glycosides cardiotoniques :

- La rispéridone ne montre pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la digoxine.

Lithium :

- La rispéridone ne montre pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du lithium.

Utilisation concomitante de rispéridone et de furosémide

- Voir rubrique 4.4 sur l'augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence recevant en concomitance du furosémide.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates émanant de l'utilisation de rispéridone chez des femmes enceintes. La rispéridone n'a pas été tératogène dans les études animales, mais on a observé d'autres types de toxicité reproductive (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu.

Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques (y compris à la rispéridone) pendant le troisième trimestre de la grossesse risquent de présenter des effets indésirables, notamment des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage dont la sévérité et la durée peuvent varier après l'accouchement. Il y a eu des rapports d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblement, de somnolence, de détresse respiratoire ou de trouble alimentaire. Par conséquent, les nouveau-nés seront surveillés attentivement.

La rispéridone ne sera utilisée pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité. S'il est nécessaire d'interrompre le médicament pendant la grossesse, l'arrêt ne doit pas être brutal.

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

Les effets indésirables apparemment dose-dépendants incluaient le syndrome parkinsonien et l'akathisie.

Les effets indésirables suivants ont tous été signalés dans les essais cliniques et les études de pharmacovigilance avec rispéridone ; ils sont classés par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques.

Les termes et fréquences suivants sont d'application : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

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

Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence		
MedDRA Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Pneumonie, bronchite, infection respiratoire haute, sinusite, infection des voies urinaires, infection de l'oreille, grippe
	Peu fréquent	Infection respiratoire, cystite, infection oculaire, angine, onychomycose, cellulite, infection localisée, infection virale, acarodermatite
	Rare	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie, diminution de la leucocytémie, thrombocytopenie, anémie, baisse de l'hématocrite, augmentation du nombre d'éosinophiles
	Rare	Agranulocytose
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Rare	Réaction anaphylactique

Affections endocriniennes	Fréquent	Hyperprolactinémie ^a
	Rare	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose dans les urines
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Prise de poids, augmentation d'appétit, perte d'appétit
	Peu fréquent	Diabète sucré ^b , hyperglycémie, polydipsie, perte de poids, anorexie, augmentation du cholestérol dans le sang
	Rare	Intoxication par l'eau ^c , hypoglycémie, hyperinsulinémie ^c , triglycérides sanguins augmentés
	Très rare	Acidocétose diabétique
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie ^d
	Fréquent	Troubles du sommeil, agitation, dépression, anxiété
	Peu fréquent	Manie, état confusionnel, baisse de la libido, nervosité, cauchemars
	Rare	Catatonie, somnambulisme, trouble des conduites alimentaires lié au sommeil, obtusion, anorgasmie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sédation/somnolence, syndrome parkinsonien ^d , céphalées
	Fréquent	Akathisie ^d , dystonie ^d , vertiges, dyskinésie ^d , tremblement
	Peu fréquent	Dyskinésie tardive, ischémie cérébrale, absence de réponse aux stimuli, perte de conscience, abaissement du niveau de conscience, convulsions ^d , syncope, hyperactivité psychomotrice, troubles de l'équilibre, anomalies de la coordination, vertiges posturaux, troubles de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie
	Rare	Syndrome malin des neuroleptiques, trouble cérébrovasculaire, coma diabétique, titubation céphalique
Affections oculaires	Fréquent	Vision floue, conjonctivite
	Peu fréquent	Photophobie, sécheresse oculaire, augmentation du larmoiement, hyperhémie oculaire
	Rare	Glaucome, troubles du mouvement oculaire, révulsion oculaire, formation de croûtes au bord des paupières, syndrome de l'iris flasque peropératoire ^e
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges, acouphènes, douleur auriculaire
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie
	Peu fréquent	Fibrillation atriale, bloc auriculoventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, bradycardie, anomalie de l'électrocardiogramme, palpitations
	Rare	Arythmie sinusale
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur
	Rare	Embolie pulmonaire, thrombose veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée, douleur du pharyngo-larynx, toux, épistaxis, congestion nasale
	Peu fréquent	Pneumopathie d'aspiration, congestion pulmonaire, congestion des voies respiratoires, râles, sifflements, dysphonie, troubles respiratoires
	Rare	Syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales, gêne abdominale, vomissements, nausées, constipation, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche, mal de dents
	Peu fréquent	Incontinence fécale, fécalome, gastroentérite, dysphagie, flatulences
	Rare	Pancréatite, obstruction intestinale, gonflement de la langue, chéilite
	Très rare	Iléus
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption, érythème
	Peu fréquent	Urticairer, prurit, alopecie, hyperkératose, eczéma, peau sèche, décoloration de la peau, acné, dermite séborrhéique, affection cutanée, lésion cutanée
	Rare	Éruption médicamenteuse, pellicules
	Très rare	Angioœdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique ^e
	Fréquent	Spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, dorsalgie, arthralgie
	Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, troubles posturaux, raideur des articulations, gonflement des articulations, faiblesse musculaire, douleur du cou
	Rare	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Incontinence urinaire
	Peu fréquent	Pollakiurie, rétention d'urine, dysurie

Affections gravidiques, puerpérales et néonatales	Rare	Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal ^c
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation, aménorrhée, troubles menstruels ^d , gynécomastie, galactorrhée, dysfonction sexuelle, douleur du sein, gêne au sein, écoulement vaginal
	Rare	Priapisme ^c , retard de règles, engorgement mammaire, grossissement mammaire, écoulements mammaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Œdème ^d , pyrexie, douleur du thorax, asthénie, fatigue, douleur
	Peu fréquent	Œdème du visage, frissons, augmentation de la température du corps, anomalies de la marche, soif, gêne thoracique, malaise, sensation anormale, mal-être
	Rare	Hypothermie, baisse de température du corps, froideur des extrémités, syndrome de sevrage médicamenteux, induration ^c
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des transaminases, augmentation des gammaglutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques
	Rare	Jaunisse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Chutes
	Peu fréquent	Douleur liée à la procédure

^a L'hyperprolactinémie peut parfois mener à la gynécomastie, aux troubles menstruels, à l'aménorrhée, à l'anovulation, à la galactorrhée, aux troubles de la fertilité, à la diminution de la libido, à la dysérection.

^b Dans les essais contrôlés contre placebo, le diabète sucré a été observé chez 0,18% des patients traités par rispéridone par rapport à un taux de 0,11% dans le groupe placebo. L'incidence globale parmi tous les essais cliniques était de 0,43% chez tous les patients traités par rispéridone.

^c Non constaté lors des études cliniques sur la rispéridone, mais constaté dans les études de pharmacovigilance sur la rispéridone.

^d Les troubles extrapyramidaux peuvent inclure: **syndrome parkinsonien** (hypersécrétion salivaire, raideur musculo-squelettique, syndrome parkinsonien, ptialisme, signe de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, tension musculaire, akinésie, raideur de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne, anomalie du réflexe naso-palpébral, tremblement parkinsonien au repos), **akathisie** (akathisie, agitation, hyperkinésie et syndrome des jambes sans repos), tremblements, **dyskinésie** (dyskinésie, secousses musculaires, choréo-athétose, athétose et myoclonie), dystonie.

La dystonie inclut dystonie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contractures musculaires, blépharospasme, crises oculogyres, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonos, spasme oropharyngé, pleurothotonos, spasme de la langue et trismus. Il convient de noter que cet éventail des symptômes est peut-être plus large, sans avoir nécessairement d'origine extrapyramidale. **L'insomnie** comprend : insomnie initiale, insomnie médiane. Les **convulsions** comprennent : crises de grand mal. Les **troubles menstruels** comprennent : règles irrégulières, oligoménorrhée. L'**œdème** comprend : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème prenant le godet.

Effets secondaires observés avec les formules à base de palipéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. En conséquence, les profils d'effets indésirables de ces composés (notamment les formules orales et injectables) sont pertinents entre eux. Outre les effets indésirables ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été constatés avec l'utilisation des produits à base de palipéridone et peuvent également survenir avec la rispéridone.

Troubles cardiaques : syndrome de tachycardie orthostatique posturale

Effets de classe

Comme avec d'autres antipsychotiques, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés après la commercialisation de la rispéridone. D'autres effets de classe d'ordre cardiaque

rapportés avec des antipsychotiques qui allongent l'intervalle QT incluent arythmies ventriculaires, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite, arrêt cardiaque et torsades de pointes.

Thromboembolie veineuse

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

Prise de poids

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

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

Information supplémentaire concernant des populations particulières

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

Patients âgés déments

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

Population pédiatrique

En général, on prévoit que le type des effets indésirables observés chez les enfants sera similaire à ceux observés chez les adultes. On a rapporté les effets indésirables suivants avec une fréquence $\geq 5\%$ chez des patients pédiatriques (5 à 17 ans) et avec une fréquence au moins doublée par rapport à celle observée dans les études cliniques chez les adultes : somnolence/sédation, fatigue, céphalées, augmentation de l'appétit, vomissements, infections des voies respiratoires supérieures, congestion nasale, douleurs abdominales, vertiges, toux, fièvre, tremblements, diarrhée et énurésie. L'effet à long terme d'un traitement par rispéridone sur la maturation sexuelle et la taille n'a pas été étudié de manière appropriée (voir 4.4, sous-rubrique "Population pédiatrique").

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

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

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

Traitement

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antipsychotiques, *code ATC* : N05AX08

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Efficacité clinique

Schizophrénie

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement à court terme de la schizophrénie a été établie dans quatre études d'une durée de 4 à 8 semaines, qui ont inclus plus de 2 500 patients répondant aux critères du DSM-IV pour la schizophrénie. Dans une étude de 6 semaines, contrôlée par placebo, impliquant la titration de rispéridone à des doses allant jusqu'à 10 mg/jour, administrées deux fois par jour, la rispéridone était supérieure au placebo au niveau du score total à la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Dans une étude de 8 semaines, contrôlée par placebo, impliquant quatre doses fixes de rispéridone (2, 6, 10 et 16 mg/jour, administrées deux fois par jour), les quatre groupes rispéridone s'avéraient supérieurs au placebo au niveau du score total obtenu à la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Dans une étude de 8 semaines de comparaison de la dose impliquant cinq doses fixes

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

Episodes maniaques dans le trouble bipolaire

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

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

Agressivité persistante en cas de démence

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement des symptômes démentiels psychologiques et comportementaux (BPSD), incluant des troubles du comportement - tels qu'agressivité, agitation, psychose, activité - et des troubles affectifs a été démontrée dans trois études en double aveugle, contrôlées par placebo, incluant 1 150 patients âgés atteints de démence modérée à sévère. Une étude a inclus des doses fixes de rispéridone de 0,5, 1 et 2 mg/jour. Deux études à doses flexibles ont examiné des posologies de rispéridone comprises entre 0,5 à 4 mg/jour et 0,5 à 2 mg/jour, respectivement. La rispéridone montrait une efficacité statistiquement significative et cliniquement importante sur le plan du traitement de l'agressivité, et moins systématiquement sur le plan du traitement de l'agitation et de

la psychose chez les patients âgés déments (mesures au moyen de la *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale* [BEHAVE-AD] et du *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* [CMAI]). L'effet thérapeutique de la rispéridone était indépendant du score obtenu au *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (et par conséquent de la sévérité de la démence); des propriétés sédatives de la rispéridone; de la présence ou non d'une psychose; et du type de démence, en l'occurrence démence d'Alzheimer, vasculaire ou mixte. (Voir aussi rubrique 4.4)

Population pédiatrique

Trouble du comportement

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La solution buvable de rispéridone est bioéquivalente aux comprimés pelliculés de rispéridone.

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

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation et élimination

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

Une autre voie de dégradation métabolique de la rispéridone est la N-désalkylation. Des études *in vitro* conduites sur des microsomes hépatiques humains ont montré que la rispéridone, aux concentrations cliniquement pertinentes, n'inhibe pas considérablement le métabolisme des médicaments métabolisés par les iso-enzymes du cytochrome P450, incluant CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6,

CYP 2E1, CYP 3A4 et CYP 3A5. Une semaine après l'administration, 70% de la dose sont excrétés dans les urines et 14% dans les fèces. Dans l'urine, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone forment ensemble 35 à 45% de la dose.

Le reste est sous forme de métabolites inactifs. Après administration orale à des patients psychotiques, la rispéridone est éliminée avec une demi-vie d'environ 3 heures. La demi-vie d'élimination de la 9-hydroxy-rispéridone et de la fraction antipsychotique active est de 24 heures.

Linéarité/non-linéarité

Les concentrations plasmatiques de rispéridone sont proportionnelles à la dose au sein de l'intervalle des doses thérapeutiques.

Sujets âgés, insuffisance hépatique et rénale

Une étude de pharmacocinétique à administration unique de rispéridone orale a montré en moyenne une augmentation de 43% des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active, un allongement de 38% de la demi-vie et une diminution de 30% de la clairance de la fraction antipsychotique active chez le sujet âgé. Chez les adultes présentant une maladie rénale modérée, la clairance de la fraction thérapeutique était d'environ 48 % celle de la clairance des jeunes adultes sains. Chez les adultes présentant une maladie rénale sévère, la clairance de la fraction thérapeutique était d'environ 31 % celle de la clairance des jeunes adultes sains. La demi-vie de la fraction thérapeutique était de 16,7 heures chez les jeunes adultes, de 24,9 heures chez les adultes présentant une maladie rénale modérée (soit environ 1,5 fois plus longue que chez les jeunes adultes), et de 28,8 heures chez ceux présentant une maladie rénale sévère (soit environ 1,7 fois plus longue que chez les jeunes adultes). Les concentrations plasmatiques de rispéridone étaient normales chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, 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 thérapeutique chez les adultes présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'étaient pas significativement différentes par rapport à ces mêmes paramètres chez les jeunes adultes sains.

Population pédiatrique

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

Sexe, race et tabagisme

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

exposition 3,6 fois supérieure à l'exposition humaine maximale chez des adolescents (1,5 mg/jour), alors que des effets sur les os longs et la maturation sexuelle étaient observés avec 15 fois l'exposition humaine maximale chez des adolescents. La rispéridone n'était pas génotoxique dans une batterie de tests. Dans les études de cancérogenèse par voie orale, conduites avec la rispéridone sur des rats et des souris, on a observé des augmentations des adénomes hypophysaires (souris), des adénomes du pancréas endocrine (rat) et des adénomes des glandes mammaires (les deux espèces). Ces tumeurs peuvent être liées à un antagonisme prolongé des récepteurs de la dopamine D₂ et à une hyperprolactinémie. La pertinence de ces observations tumorales chez les rongeurs en termes de risques pour l'espèce humaine est inconnue. *In vitro* et *in vivo*, les modèles animaux montrent qu'à des doses élevées, la rispéridone peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, lequel a été associé à un risque théoriquement accru de torsades de pointes chez les patients.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide benzoïque (E210)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Risperidon Sandoz 1 mg/ml solution buvable ne doit pas être mélangé à du thé.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Après la première ouverture du flacon : 6 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre brun muni d'une fermeture de sécurité enfant en plastique (bouchon à vis blanc et inviolable en PEHD avec un revêtement en LDPE), contenant 100 ml de solution buvable. La boîte contient une pipette doseuse, ainsi qu'un porte-pipette. La pipette (134 mm de long) est graduée, en ml d'un côté et en mg de l'autre. La graduation est établie en paliers respectifs de 0,1 ml ou mg.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Figure 1 :

Le flacon est muni d'un bouchon de sécurité enfant et doit être ouvert de la façon suivante :

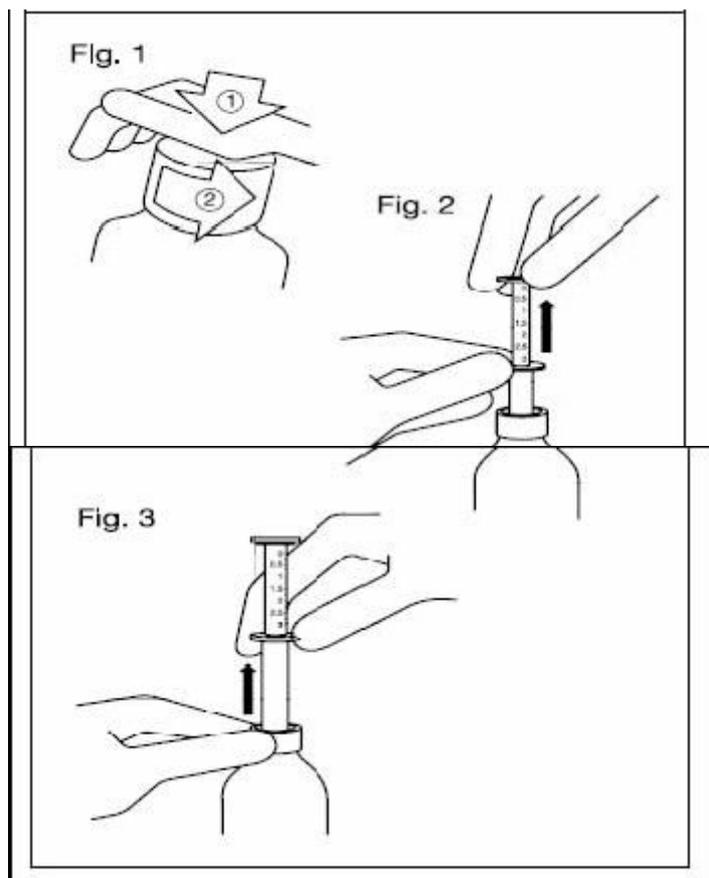
- Pousser le bouchon à vis en plastique vers le bas tout en le faisant tourner dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.
- Retirer le bouchon dévissé.

Figure 2 :

Insérer la pipette dans le flacon. Tout en tenant l'anneau inférieur, tirer sur l'anneau supérieur jusqu'à la graduation correspondant au nombre de ml ou de mg à administrer.

Figure 3 :

Retirer la pipette entière du flacon en la tenant par sa collerette. Vider la pipette dans n'importe quelle boisson non alcoolisée, sauf du thé, en faisant glisser l'anneau supérieur vers le bas. Fermer le flacon. Rincer la pipette à l'eau.



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

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

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

Risperidon Sandoz 1 mg/ml solution buvable : BE291313

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

Date de première autorisation : 19 février 2007

Date de dernier renouvellement : 15 juin 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de l'approbation : 12/2023