

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Risperidone Grindeks 0,5 mg comprimés pelliculés  
Risperidone Grindeks 1 mg comprimés pelliculés  
Risperidone Grindeks 2 mg comprimés pelliculés  
Risperidone Grindeks 3 mg comprimés pelliculés  
Risperidone Grindeks 4 mg comprimés pelliculés  
Risperidone Grindeks 6 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

#### Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé de 0,5 mg contient 73,5 mg de lactose.  
Chaque comprimé pelliculé de 1 mg contient 73 mg de lactose.  
Chaque comprimé pelliculé de 2 mg contient 146 mg de lactose et du jaune soleil FCF (E110).  
Chaque comprimé pelliculé de 3 mg contient 219 mg de lactose.  
Chaque comprimé pelliculé de 4 mg contient 292 mg de lactose et de la tartrazine (E102).  
Chaque comprimé pelliculé de 6 mg contient 438 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Rispéridone 0,5 mg : comprimé pelliculé de couleur rose, de forme ronde et biconvexe. Taille du comprimé : environ 6 mm x 3 mm.

Rispéridone 1 mg : comprimé pelliculé de couleur blanche, de forme ronde et biconvexe. Taille du comprimé : environ 7 mm x 3 mm.

Rispéridone 2 mg : comprimé pelliculé de couleur orange, de forme ronde et biconvexe, présentant une barre de cassure sur une face. Taille du comprimé : environ 8 mm x 4 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Rispéridone 3 mg : comprimé pelliculé de couleur beige, de forme ronde et biconvexe. Taille du comprimé : environ 9 mm x 5 mm.

Rispéridone 4 mg : comprimé pelliculé de couleur jaune-vert, de forme ronde et biconvexe, présentant une double barre de cassure sur une face. Taille du comprimé : environ 11 mm x 4 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Rispéridone 6 mg : comprimé pelliculé de couleur brunâtre, de forme ronde et biconvexe, présentant une barre de cassure sur une face. Taille du comprimé : environ 12 mm x 5 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Risperidone Grindeks est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

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

Risperidone Grindeks est indiqué dans le traitement à court terme (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il y a un risque que le patient se fasse du mal ou fasse du mal aux autres.

Risperidone Grindeks est indiqué dans le traitement symptomatique à court terme (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le 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, diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité du comportement agressif ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. Le traitement pharmacologique doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus vaste comprenant des mesures psychosociales et éducatives. Il est recommandé que la rispéridone soit prescrite par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin connaissant très bien le traitement du trouble de la conduite chez l'enfant et l'adolescent.

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

### Posologie

#### Schizophrénie

##### *Adultes*

Risperidone Grindeks peut être administré une ou deux fois par jour.

Les patients doivent commencer par 2 mg/jour de rispéridone. La dose peut être augmentée à 4 mg le deuxième jour. Par la suite, la dose peut être maintenue inchangée, ou adaptée individuellement, si nécessaire. La plupart des patients retirent un bénéfice de doses journalières comprises entre 4 mg et 6 mg. Chez certains patients, une phase de titration plus lente et une dose initiale et d'entretien plus faibles peuvent être préférables.

Les doses de plus de 10 mg/jour n'ont pas démontré d'efficacité supérieure aux doses plus faibles, et elles peuvent provoquer une incidence accrue des symptômes extrapyramidaux. La sécurité des doses supérieures à 16 mg/jour n'a pas été évalué et elles ne sont dès lors pas recommandées.

##### *Patients âgés*

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

##### *Population pédiatrique*

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

#### Épisodes maniaques dans le trouble bipolaire

##### *Adultes*

Risperidone Grindeks doit être administré une fois par jour, en commençant par 2 mg de rispéridone. Les ajustements posologiques, s'ils sont nécessaires, se feront en respectant des intervalles d'au moins 24 heures et par palier de 1 mg par jour. La rispéridone peut être administrée à doses flexibles, entre 1 et 6 mg par jour, afin d'optimiser le niveau d'efficacité et de tolérance de chaque patient. Les doses

journalières de plus de 6 mg de rispéridone n'ont pas été étudiées chez les patients souffrant d'épisodes maniaques.

Comme pour tout traitement symptomatique, la poursuite de Risperidone Grindeks doit être évaluée et justifiée à intervalles réguliers.

#### *Patients âgés*

Une dose initiale de 0,5 mg deux fois par jour est recommandée. Cette posologie peut être adaptée individuellement par palier de 0,5 mg deux fois par jour jusqu'à atteindre une dose de 1 à 2 mg deux fois par jour. L'expérience clinique chez le patient âgé étant limitée, la prudence est de mise.

#### *Population pédiatrique*

L'utilisation de la rispéridone n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans présentant une manie bipolaire en raison du manque de données d'efficacité.

#### Agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère

Une dose initiale de 0,25 mg de la solution buvable deux fois par jour est recommandée. La solution buvable est la forme pharmaceutique recommandée pour l'administration de 0,25 mg. Cette dose peut être adaptée individuellement par palier de 0,25 mg deux fois par jour, au maximum un jour sur deux, si nécessaire. La dose optimale est de 0,5 mg deux fois par jour pour la majorité des patients. Certains patients peuvent toutefois retirer un bénéfice de doses allant jusqu'à 1 mg deux fois par jour.

Risperidone Grindeks ne doit pas être utilisé pendant plus de 6 semaines chez les patients souffrant d'une démence d'Alzheimer avec une agressivité persistante. Au cours du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation fréquente et régulière, et la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée.

#### Trouble de la conduite

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

Chez les patients pesant  $\geq 50$  kg, une dose initiale de 0,5 mg une fois par jour est recommandée. Cette dose peut être adaptée individuellement par palier de 0,5 mg une fois par jour, au maximum un jour sur deux, si nécessaire. La dose optimale est de 1 mg une fois par jour pour la majorité des patients.

Certains patients peuvent toutefois retirer un bénéfice d'une dose de 0,5 mg une fois par jour alors que d'autres nécessiteront 1,5 mg une fois par jour.

Chez les patients pesant  $< 50$  kg, une dose initiale de 0,25 mg de la solution buvable une fois par jour est recommandée. La solution buvable est la forme pharmaceutique recommandée pour l'administration de 0,25 mg. Cette dose peut être adaptée individuellement par palier de 0,25 mg une fois par jour, au maximum un jour sur deux, si nécessaire. La dose optimale est de 0,5 mg une fois par jour pour la majorité des patients. Certains patients peuvent toutefois retirer un bénéfice d'une dose de 0,25 mg une fois par jour alors que d'autres nécessiteront 0,75 mg de la solution buvable une fois par jour. La solution buvable est la forme pharmaceutique recommandée pour l'administration de 0,75 mg.

Comme pour tout traitement symptomatique, la poursuite de Risperidone Grindeks doit être évaluée et justifiée à intervalles réguliers.

Risperidone Grindeks n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 5 ans en l'absence d'expérience chez les enfants de moins de 5 ans atteints de ce trouble.

#### Altération des fonctions rénale et hépatique

Les patients dont la fonction rénale est altérée ont une capacité moindre à éliminer la fraction antipsychotique active que les adultes ayant une fonction rénale normale. Les patients dont la fonction hépatique est altérée présentent une augmentation de la concentration plasmatique de la fraction libre de la rispéridone.

Quelle que soit l'indication, les doses initiales et consécutives doivent être divisées par deux, et la titration de la dose doit être plus lente chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est altérée.

Risperidone Grindeks doit être utilisé avec prudence dans ces groupes de patients.

### Mode d'administration

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

Lors de l'arrêt du traitement, il est recommandé de procéder à une réduction graduelle de la dose. Des symptômes aigus de sevrage, incluant nausées, vomissements, transpiration et insomnie ont été très rarement décrits lors de l'arrêt brutal de doses élevées de médicaments antipsychotiques (voir rubrique 4.8). Les symptômes psychotiques peuvent également réapparaître, et la survenue de mouvements anormaux involontaires (tels que akathisie, dystonie et dyskinésie) a également été rapportée.

### *Relais d'autres antipsychotiques*

Lorsque cela est approprié sur le plan clinique, une réduction graduelle du traitement précédent est recommandée pendant l'instauration de Risperidone Grindeks. De même, si cela est approprié sur le plan médical, lorsque l'on remplace un antipsychotique à action prolongée, l'instauration de Risperidone Grindeks sera faite lors de l'injection suivante prévue. La nécessité de poursuivre les médicaments antiparkinsoniens existants devra être réévaluée périodiquement.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité connue 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 souffrant de démence*

Dans une méta-analyse de 17 essais contrôlés réalisés avec des antipsychotiques atypiques, dont la rispéridone, des patients âgés souffrant de démence, traités par des antipsychotiques atypiques, ont présenté une augmentation de la mortalité comparativement au placebo. Dans des essais contrôlés contre placebo portant sur la rispéridone orale dans cette population, l'incidence de la mortalité était de 4,0 % pour les patients traités par rispéridone par rapport à 3,1 % pour les patients traités par placebo. L'odds ratio (Intervalle de confiance exact à 95 %) était de 1,21 (0,7 ; 2,1). L'âge moyen (fourchette) des patients qui sont décédés était de 86 ans (fourchette 67-100 ans). Les données de deux vastes études observationnelles ont montré que les personnes âgées atteintes de démence et traitées par des antipsychotiques conventionnels présentaient un risque de mortalité légèrement plus élevé que celles non traitées. Il n'existe pas de données suffisantes pour donner une estimation sûre de l'ampleur précise de ce risque, et la cause de cette augmentation du risque n'est pas connue. La mesure dans laquelle ces résultats d'augmentation de la mortalité dans les études observationnelles peut être attribuée aux antipsychotiques plutôt qu'à certaines caractéristiques des patients n'est pas claire.

#### *Utilisation concomitante du furosémide*

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

Aucun mécanisme physiopathologique n'a été identifié pour expliquer ce phénomène, et aucun modèle cohérent des causes de décès n'a été observé. Néanmoins, la prudence est nécessaire et les risques et bénéfices de cette association ou d'un traitement conjoint avec d'autres diurétiques puissants doivent être pris en compte avant toute décision d'utilisation. Il n'a pas été observé d'augmentation de la mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques comme traitement conjoint avec la rispéridone. Quel que soit le traitement, la déshydratation constituait un facteur de risque global de mortalité qui doit donc être soigneusement évité chez les patients âgés atteints de démence.

### Événements indésirables cérébrovasculaires (EICV)

Dans des essais cliniques randomisés, contrôlés par placebo, on a observé chez les patients atteints de démence et traités par certains antipsychotiques atypiques un risque de survenue d'événements indésirables cérébrovasculaires environ 3 fois supérieur. L'analyse des données poolées de six essais contrôlés par placebo menés avec la rispéridone, principalement chez des patients âgés (> 65 ans) atteints de démence, a montré que les EICV (graves et non graves, combinés) sont survenus chez 3,3 % (33/1 009) des patients traités par rispéridone et chez 1,2 % (8/712) des patients ayant reçu le placebo. L'odds ratio (Intervalle de confiance exact à 95 %) était de 2,96 (1,34 ; 7,50). Le mécanisme de cette augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients. Risperidone Grindeks doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Le risque d'EICV était significativement plus élevé chez les patients atteints d'une démence de type mixte ou vasculaire comparé aux patients présentant une démence d'Alzheimer. Par conséquent, les patients présentant d'autres types de démence que la maladie d'Alzheimer ne doivent pas être traités par la rispéridone.

Il est recommandé aux médecins d'évaluer les risques et les bénéfices de l'utilisation de Risperidone Grindeks chez les patients âgés atteints de démence, en prenant en compte les facteurs de risque prédictifs de survenue d'accident vasculaire cérébral pour chaque patient. Les patients/aidants doivent être avertis qu'ils doivent rapporter immédiatement les signes et symptômes d'EICV potentiels, tels que faiblesse ou insensibilité soudaines au niveau du visage, des bras ou des jambes, ainsi que la survenue de troubles de l'élocution ou de la vision. Toutes les options thérapeutiques doivent être envisagées sans délai, dont l'arrêt du traitement par la rispéridone.

Risperidone Grindeks doit être utilisé uniquement à court terme dans l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère en complément des mesures non pharmacologiques qui ont eu un effet limité ou une inefficacité ou lorsqu'il y a un risque potentiel que le patient se fasse du mal ou fasse du mal aux autres.

Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation fréquente et régulière, et la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée.

### Hypotension orthostatique

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

### Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

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

Les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de faible numération des globules blancs (NGB) ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent être surveillés pendant les tout premiers mois de traitement et l'arrêt de Risperidone Grindeks doit être envisagé dès le premier signe d'une diminution cliniquement significative de la NGB en l'absence d'autres facteurs causaux.

Les patients présentant une neutropénie cliniquement significative doivent être attentivement surveillés pour une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et traités sans délai si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue des neutrophiles <  $1 \times 10^9/L$ ) doivent arrêter Risperidone Grindeks et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement.

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

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

La prudence est recommandée chez les patients recevant à la fois des psychostimulants (par exemple méthylphénidate) et de la rispéridone, car des symptômes extrapyramidaux peuvent apparaître lors de l'ajustement de l'un ou des deux médicaments. L'arrêt progressif du traitement stimulant est recommandé (voir rubrique 4.5).

#### Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Un syndrome malin des neuroleptiques, caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté avec les antipsychotiques. D'autres signes cliniques peuvent inclure une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si ces symptômes apparaissent, tous les antipsychotiques, dont Risperidone Grindeks, doivent être arrêtés.

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

Les médecins doivent évaluer le rapport risque/bénéfice lorsqu'ils prescrivent des antipsychotiques, y compris Risperidone Grindeks, chez des patients présentant une maladie de Parkinson ou une démence à Corps de Lewy. La maladie de Parkinson peut s'aggraver lors de la prise de rispéridone. Ces deux groupes de patients peuvent présenter un risque plus élevé de survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux médicaments antipsychotiques ; ces patients étaient exclus des essais cliniques. Cette sensibilité accrue peut se manifester par une confusion, une obnubilation, une instabilité posturale avec des chutes fréquentes, en plus de symptômes extrapyramidaux.

#### Hyperglycémie et diabète

Une hyperglycémie, un diabète et l'exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés au cours du traitement par rispéridone. Dans certains cas, une prise de poids antérieure a été rapportée, ce qui peut constituer un facteur prédisposant. L'association à une acidocétose a été très rarement rapportée et l'association à un coma diabétique a été rare. Une surveillance clinique appropriée est recommandée conformément aux recommandations relatives aux antipsychotiques. Les patients traités avec un antipsychotique atypique, y compris Risperidone Grindeks, doivent être surveillés pour les symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) et les patients atteints de diabète doivent être surveillés régulièrement afin de détecter toute aggravation du contrôle de la glycémie.

### Prise de poids

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

### Hyperprolactinémie

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

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

### Allongement de l'intervalle QT

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

### Convulsions

Risperidone Grindeks doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents de convulsions ou d'autres affections pouvant potentiellement abaisser le seuil épileptogène.

### Priapisme

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

### Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité du corps à diminuer la température corporelle centrale a été rapportée avec les antipsychotiques. La prudence est recommandée lorsque Risperidone Grindeks est prescrit à des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, p. ex. un exercice physique intense, l'exposition à une température extrême, le traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou une tendance à la déshydratation.

### Effet antiémétique

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

### Altération des fonctions rénale et hépatique

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

### Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par Risperidone Grindeks et des mesures préventives doivent être instaurées.

### Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités par des médicaments antagonistes des récepteurs alpha-1a-adrénergiques, y compris Risperidone Grindeks (voir rubrique 4.8).

Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste des récepteurs alpha-1a-adrénergiques doit être portée à la connaissance du chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par alpha-1-bloquant avant l'intervention chirurgicale de la cataracte n'a pas été établi et doit être mis en balance avec le risque d'arrêt du traitement antipsychotique.

### Population pédiatrique

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

Les effets sédatifs de la rispéridone doivent être attentivement surveillés dans cette population du fait des conséquences potentielles sur les capacités d'apprentissage. Une modification de l'horaire d'administration de la rispéridone peut améliorer l'impact de la sédation sur les facultés d'attention des enfants et des adolescents.

La rispéridone a été associée à des augmentations moyennes du poids et de l'index de masse corporelle (IMC). Il est recommandé de mesurer le poids corporel de référence avant de commencer le traitement et de le contrôler ensuite régulièrement. Dans les études d'extension à long terme menées en ouvert, les modifications de la taille se situaient dans les limites normales attendues en fonction de l'âge. L'effet à long terme du traitement par rispéridone sur la maturation sexuelle et la taille n'a pas été adéquatement étudié.

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

Les résultats d'une petite étude post-marketing observationnelle ont montré que les sujets âgés de 8 à 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 antipsychotiques atypiques. Cette étude ne permettait pas de déterminer de manière adéquate 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 l'effet de la maladie sous-jacente elle-même sur la croissance osseuse, ou le résultat d'un meilleur contrôle de la maladie sous-jacente avec, pour conséquence, une augmentation de la croissance linéaire.

Au cours du traitement par la rispéridone, il faut également procéder à un examen régulier afin de déceler d'éventuels symptômes extrapyramidaux et autres troubles de la motricité.

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

### Excipients

Les comprimés pelliculés contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Les comprimés pelliculés de 2 mg contiennent le colorant jaune soleil FCF (E110). Ce colorant peut provoquer des réactions allergiques.

Les comprimés pelliculés de 4 mg contiennent le colorant tartrazine (E102). Ce colorant peut provoquer des réactions allergiques.

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

### Interactions pharmacodynamiques

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

Comme pour d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsque la rispéridone est prescrite concomitamment avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, tels que des antiarythmiques (p. ex. quinidine, disopyramide, procaïnamide, propafénone, amiodarone, sotalol), des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), des antidépresseurs tétracycliques (maprotiline), certains antihistaminiques, d'autres antipsychotiques, certains antipaludéens (quinine et méfloquine) et certains médicaments entraînant des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), une bradycardie, ou ceux qui inhibent le métabolisme hépatique de la rispéridone. Cette liste est indicative et non exhaustive.

#### *Médicaments d'action centrale et alcool*

La rispéridone doit être administrée avec prudence en association avec d'autres médicaments d'action centrale, en particulier l'alcool, les opiacés, les antihistaminiques et les benzodiazépines en raison d'une augmentation du risque d'effet sédatif.

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

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

#### *Médicaments ayant un effet hypotenseur*

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

#### *Psychostimulants*

L'utilisation combinée de psychostimulants (p. ex. méthylphénidate) avec la rispéridone peut entraîner des symptômes extrapyramidaux lors de la modification de l'un ou des deux traitements (voir rubrique 4.4).

#### *Palipéridone*

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

### Interactions pharmacocinétiques

La nourriture ne modifie pas l'absorption de Risperidone Grindeks.

La rispéridone est principalement métabolisée par le CYP2D6 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4. La rispéridone et son métabolite actif 9-hydroxy-rispéridone sont des substrats de la P-glycoprotéine (P-gp).

Les substances qui modifient l'activité du CYP2D6, ou les substances inhibitrices ou inductrices puissantes de l'activité du CYP3A4 et/ou de la P-gp peuvent influencer sur la pharmacocinétique de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

#### *Inhibiteurs puissants du CYP2D6*

L'administration conjointe de Risperidone Grindeks avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 peut augmenter la concentration plasmatique de la rispéridone, mais dans une moindre mesure que celles de la fraction antipsychotique active. Des doses plus élevées d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 peuvent augmenter la concentration de la fraction antipsychotique active de rispéridone (p. ex. la paroxétine, voir ci-dessous). Il est attendu que d'autres inhibiteurs du CYP2D6, tels que la quinidine, sont susceptibles d'affecter la concentration plasmatique de la rispéridone de la même manière. Lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement concomitant par paroxétine, quinidine ou un autre inhibiteur puissant du CYP2D6, particulièrement à des doses élevées, le médecin doit réévaluer la dose de Risperidone Grindeks.

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

L'administration conjointe de Risperidone Grindeks avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut augmenter considérablement la concentration plasmatique de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Lorsqu'un traitement concomitant par itraconazole ou un autre inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp est instauré ou arrêté, le médecin doit réévaluer la dose de Risperidone Grindeks

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

L'administration conjointe de Risperidone Grindeks avec un inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut diminuer la concentration plasmatique de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Lorsqu'un traitement concomitant par carbamazépine ou un autre inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp est instauré ou arrêté, le médecin doit réévaluer la dose de Risperidone Grindeks. Les inducteurs du CYP3A4 exercent leur effet de façon dépendante du temps et 2 semaines au moins peuvent être nécessaires 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 pour décliner.

#### *Médicaments fortement liés aux protéines*

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

En cas d'administration conjointe 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 dose.

#### 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 combinée de psychostimulants (p. ex. méthylphénidate) avec la rispéridone chez les enfants et les adolescents n'a pas modifié 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 décrits ci-dessous :

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

### Antibactériens :

- 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 la concentration plasmatique 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 :

- La carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, a diminué la concentration plasmatique 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 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 la concentration plasmatique 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 la concentration plasmatique de la rispéridone et a diminué la concentration plasmatique de 9-hydroxy-rispéridone.

### Antipsychotiques :

- Les phénothiazines peuvent augmenter la concentration plasmatique de la rispéridone, mais pas celle 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 boostés par le ritonavir peuvent augmenter potentiellement la concentration de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

### Bêtabloquants :

- Certains bêta-bloquants peuvent augmenter la concentration plasmatique de rispéridone, mais pas celle de la fraction antipsychotique active.

### Inhibiteurs 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 uniquement de façon marginale celle de la fraction antipsychotique active.

### Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et antidépresseurs tricycliques :

- La fluoxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente la concentration plasmatique de la rispéridone, mais dans une moindre mesure que celle de la fraction antipsychotique active.
- La paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente la concentration plasmatique de la rispéridone, mais dans une moindre mesure que celle de la fraction antipsychotique active. Cependant, des doses plus élevées de paroxétine peuvent augmenter la concentration de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.
- Les antidépresseurs tricycliques peuvent augmenter la concentration plasmatique de la rispéridone mais pas celle de la fraction antipsychotique active. L'amitriptyline n'a pas d'influence 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 associées à des modifications

cliniquement significatives des concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Cependant, des doses plus élevées que 100 mg/jour de sertraline ou de fluvoxamine peuvent augmenter la concentration 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 pertinent sur la pharmacocinétique du valproate ou du topiramate.

Antipsychotiques :

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

Glucosides digitaliques :

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

Lithium :

- La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement pertinent 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 concomitamment du furosémide.

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

### Grossesse

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

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont la rispéridone) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage pouvant varier en sévérité et en durée après l'accouchement. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire ou de trouble de l'alimentation ont été rapportés. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

Risperidone Grindeks ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité claire. Lorsque l'arrêt est nécessaire pendant la grossesse, il ne doit pas se faire de façon brutale.

### Allaitement

Dans les études réalisées chez l'animal, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait. Il a été démontré que la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont également excrétées dans le lait maternel en faibles quantités. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets indésirables chez le nourrisson allaité. Dès lors, les avantages de l'allaitement doivent être évalués par rapport aux risques potentiels pour l'enfant.

### Fertilité

Comme avec d'autres médicaments qui sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>, Risperidone Grindeks augmente le taux de prolactine. L'hyperprolactinémie peut inhiber la GnRH hypothalamique, ce qui entraîne une diminution de la sécrétion des gonadotrophines pituitaires. Par la suite, cela peut inhiber la fonction de reproduction en altérant la stéroïdogénèse gonadique chez les patients, hommes et femmes.

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

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

Risperidone Grindeks 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). Les patients doivent donc être informés de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que leur sensibilité individuelle soit connue.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (fréquence > 10 %) sont : parkinsonisme, sédation/somnolence, maux de tête et insomnie.

Les EI qui se sont révélés être dose-dépendants sont le parkinsonisme et l'akathisie.

Les EIs suivants sont tous les EI qui ont été rapportés au cours des essais cliniques et pendant l'expérience après commercialisation avec la rispéridone, par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques sur la rispéridone. Les termes et fréquences sont définis comme suit : 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 ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Infections et infestations</b>		pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, infection auriculaire, grippe	infection des voies respiratoires, cystite infection oculaire, amygdalite, onychomycose, cellulite, infection localisée, infection virale, acarodermatite	infection		
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			neutropénie, diminution de la numération de globules blancs, thrombocytopénie, anémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la numération des éosinophiles	agranulocytose <sup>c</sup>		
<b>Affections du système immunitaire</b>			hypersensibilité	Réactions anaphylactiques <sup>c</sup>		
<b>Affections endocriniens</b>		hyperprolactinémie <sup>a</sup>		sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose dans les urines		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		prise de poids, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit	diabète <sup>b</sup> , hyperglycémie, polydipsie, perte de poids, anorexie, augmentation du cholestérol sanguin	intoxication à l'eau <sup>f</sup> , hypoglycémie, hyperinsulinémie <sup>e</sup> , augmentation des triglycérides dans le sang	acidocétose diabétique	

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections psychiatriques</b>	insomnie <sup>d</sup>	trouble du sommeil, agitation, dépression, anxiété	manie, état de confusion, diminution de la libido, nervosité, cauchemar	catatonie, somnambulisme, troubles de l'alimentation liés au sommeil, émoussement de l'affect, anorgasmie		
<b>Affections du système nerveux</b>	sédation/somnolence, parkinsonisme <sup>d</sup> , mal de tête	akathisie <sup>d</sup> , dystonie <sup>d</sup> , étourdissements, dyskinésie <sup>d</sup> , tremblements	dyskinésie tardive, ischémie cérébrale, absence de réponse aux stimuli, perte de conscience, diminution du niveau de conscience, convulsion <sup>d</sup> , syncope, hyperactivité psychomotrice, trouble de l'équilibre, coordination anormale, étourdissements orthostatiques, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie	syndrome malin des neuroleptiques, trouble cérébrovasculaire, coma diabétique, titubation céphalique		
<b>Affections oculaires</b>		vision floue, conjonctivite	photophobie, sécheresse oculaire, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire	glaucome, trouble du mouvement oculaire, révéulsion oculaire, bord de la paupière croûteux, syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire) <sup>c</sup>		
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			vertiges, acouphènes, douleur auriculaire			
<b>Affections cardiaques</b>		tachycardie	fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG), bradycardie, ECG anormal, palpitations	arythmie sinusale		
<b>Affections vasculaires</b>		hypertension	hypotension, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur	embolie pulmonaire, thrombose veineuse		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		dyspnée, douleur pharyngolaryngée, toux, épistaxis, congestion nasale	pneumonie d'aspiration, congestion pulmonaire, congestion des voies respiratoires, râles, sifflements, dysphonie, trouble respiratoire	syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation		
<b>Affections gastro-intestinales</b>		douleur abdominale, gêne abdominale, vomissements, nausées, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire	incontinence fécale, fécalome, gastro-entérite, dysphagie, flatulence	pancréatite, obstruction intestinale, gonflement de la langue, chéilite	iléus	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		éruption cutanée, érythème	urticaire, prurit, alopecie, hyperkératose, eczéma, sécheresse cutanée, coloration anormale de la peau, acné, dermatite séborrhéique, affection cutanée, lésion cutanée	dermatite médicamenteuse, pellicules	angio-œdème	Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique <sup>c</sup>

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et systémiques		spasmes musculaires, douleur musculosquelettique, douleur dorsale, arthralgie	augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang, posture anormale, raideur articulaire, gonflement des articulations, faiblesse musculaire, douleur au niveau du cou	rhabdomyolyse		
Affections du rein et des voies urinaires		incontinence urinaire	pollakiurie, rétention urinaire, dysurie			
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				syndrome de sevrage médicamenteux néonatal		
Affections des organes de reproduction et du sein			dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, aménorrhée, trouble menstruel <sup>d</sup> , gynécomastie, galactorrhée, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire, gêne mammaire, écoulement vaginal	priapisme <sup>c</sup> , retard de règles, engorgement mammaire, augmentation du volume des seins, écoulement mammaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		œdème <sup>d</sup> , pyrexie, douleur thoracique, asthénie, fatigue, douleur	œdème du visage, frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, gêne thoracique, malaise, sensation anormale, gêne	hypothermie, diminution de la température corporelle, froideur des extrémités, syndrome de sevrage médicamenteux, induration <sup>c</sup>		
Affections hépatobiliaires			augmentation des transaminases, augmentation des gamma-glutamyl transférases, augmentation des enzymes hépatiques	jaunisse		
Lésions, intoxications et complications d'intervention		chute	douleur liée aux procédures			

- a Une hyperprolactinémie peut, dans certains cas, conduire à une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une anovulation, une galactorrhée, un trouble de la fertilité, une diminution de la libido et un dysfonctionnement érectile.
- b Dans les essais contrôlés par placebo, un diabète a été rapporté chez 0,18 % des sujets traités par rispéridone comparé à un taux de 0,11 % dans le groupe placebo. L'incidence globale dans l'ensemble des essais cliniques était de 0,43 % chez tous les sujets traités par la rispéridone.
- c Non observé dans les études cliniques, mais observé avec la rispéridone après la commercialisation.
- d Le trouble extrapyramidal peut inclure : **parkinsonisme** (hypersécrétion salivaire, raideur musculo-squelettique, parkinsonisme, salivation, phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, tension musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne et réflexe palpébral anormal, tremblement parkinsonien de repos), **akathisie** (akathisie, impatience, hyperkinésie et syndrome des jambes sans repos), tremblements, **dyskinésie** (dyskinésie, secousses musculaires, choréoathétose, athétose et myoclonie), dystonie.  
La **dystonie** inclut dystonie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, révulsion oculaire, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurothotonus, spasme de la langue et trismus. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes est inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale. L'**insomnie** inclut : insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit. La **convulsion** inclut la crise de grand mal. Le **trouble menstruel** inclut les menstruations irrégulières, l'oligoménorrhée. L'**œdème** inclut l'œdème généralisé, l'œdème périphérique, l'œdème à godet.

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

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

### **Affections cardiaques**

Syndrome de tachycardie orthostatique posturale.

#### *Effets de classe*

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

### **Thromboembolie veineuse**

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

### **Prise de poids**

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

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

## Information complémentaire sur des populations particulières

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

#### *Patients âgés souffrant de démence*

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

#### *Population pédiatrique*

En général, on peut présumer que les effets indésirables chez les enfants sont de nature similaire à ceux observés chez les adultes. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence  $\geq 5\%$  chez les patients pédiatriques (5 à 17 ans) et avec une fréquence au moins deux fois plus élevée que la fréquence observée dans les essais cliniques réalisés chez les adultes : somnolence/sédation, fatigue, mal de tête, augmentation de l'appétit, vomissements, infections des voies respiratoires supérieures,

congestion nasale, douleurs abdominales, étourdissements, toux, pyrexie, tremblements, diarrhée, et énurésie.

L'effet du traitement à long terme par rispéridone sur la maturation sexuelle et la taille n'a pas été adéquatement étudié (voir rubrique 4.4, sous-rubrique « Population pédiatrique »).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

### *Symptômes*

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

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

### *Traitement*

Établir et maintenir un accès dégagé des voies aériennes supérieures, et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. L'administration de charbon activé avec un laxatif doit être envisagée uniquement lorsque la prise du médicament est intervenue moins d'une heure auparavant. La surveillance cardiovasculaire doit commencer immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique en continu pour détecter d'éventuelles arythmies.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à Risperidone Grindeks. Des mesures appropriées de soutien doivent donc être mises en place. L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles que l'administration de fluides intraveineux et/ou d'agents sympathomimétiques. En cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un médicament anticholinergique doit être administré. Une surveillance et un suivi médical étroits doivent se poursuivre jusqu'au rétablissement du patient.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : autres antipsychotiques, code ATC : N05AX08

#### Mécanisme d'action

La rispéridone est un antagoniste monoaminergique sélectif dotés de propriétés uniques. Elle possède 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, dans une moindre mesure, 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 D<sub>2</sub>, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle diminue moins la motricité et entraîne moins de catalepsie que les antipsychotiques conventionnels. L'équilibre entre l'antagonisme sérotoninergique central et l'antagonisme dopaminergique peut diminuer la

susceptibilité aux effets extrapyramidaux et élargir l'effet 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. Ces études avaient une durée de 4 à 8 semaines et incluaient 2 500 patients répondant aux critères de schizophrénie du DSM-IV. Dans une étude de 6 semaines, contrôlée par placebo et comprenant une titration de la rispéridone jusqu'à des doses de 10 mg/jour administrées 2 fois par jour, la rispéridone était supérieure au placebo pour le score total à la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). Dans une étude de 8 semaines, contrôlée par placebo et portant sur quatre doses fixes de rispéridone (2, 6, 10 et 16 mg/jour, administrés 2 fois par jour), les 4 groupes rispéridone étaient supérieurs au placebo pour le score PANSS total (Positive and Negative Syndrome Scale). Dans une étude de 8 semaines, comparant cinq doses fixes de rispéridone (1, 4, 8, 12, et 16 mg/jour, administrés 2 fois par jour), les groupes rispéridone 4, 8 et 16 mg/jour étaient supérieurs au groupe rispéridone 1 mg/jour pour le score PANSS total. Dans une étude de 4 semaines, contrôlée par placebo et comparant deux doses fixes de rispéridone (4 et 8 mg/jour administrés une fois par jour), les deux groupes rispéridone étaient supérieurs au placebo pour plusieurs items de la PANSS, y compris le score PANSS total et un critère de réponse (> 20 % de diminution du score PANSS total). Dans une étude à long terme, des patients adultes ambulatoires répondant majoritairement aux critères de schizophrénie du DSM-IV et qui avaient été cliniquement stables pendant au moins 4 semaines sous un antipsychotique, ont été randomisés vers la rispéridone 2 à 8 mg/jour ou vers l'halopéridol pendant 1 à 2 ans d'observation pour les rechutes. Les patients recevant la rispéridone ont présenté un délai avant rechute significativement plus long pendant cette période que ceux qui recevaient l'halopéridol.

#### *Épisodes maniaques dans le 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 démontrée dans trois études en monothérapie, menées en double aveugle et contrôlées par placebo, portant sur environ 820 patients présentant un trouble bipolaire de type I, selon les critères du DSM-IV. Dans ces trois études, la rispéridone 1 à 6 mg/jour (débutant à 3 mg dans deux études et à 2 mg dans une étude) était statistiquement supérieure au placebo pour le critère primaire préspecifié, c'est-à-dire le changement, par rapport à la référence, du score total à l'échelle YMRS (Young Mania Rating Scale) à la semaine 3. Les résultats pour les critères secondaires d'efficacité étaient généralement cohérents avec les résultats pour le critère primaire. Le pourcentage de patients présentant une diminution > 50 % du score total à la YMRS à 3 semaines par rapport à la référence était significativement plus élevé pour la rispéridone que pour le placebo. Une des trois études comportait un bras halopéridol et une phase d'entretien en double aveugle de 9 semaines. L'efficacité a été maintenue pendant la phase d'entretien de 9 semaines. La variation du score YMRS total par rapport à la référence a mis en évidence une amélioration continue et a été comparable entre la rispéridone et l'halopéridol à la semaine 12.

L'efficacité de la rispéridone associée aux thymorégulateurs a été démontrée dans le traitement de l'accès maniaque dans une des deux études de 3 semaines en double aveugle chez environ 300 patients répondant aux critères de trouble bipolaire de type I du DSM-IV. Dans une étude de 3 semaines, la rispéridone à la dose de 1 à 6 mg/jour, en commençant à 2 mg/jour, en association au lithium ou au valproate, a été supérieure au lithium ou au valproate seuls pour le critère primaire préspecifié, c'est-à-dire le changement par rapport à la référence du score YMRS total à la semaine 3. Dans une seconde étude de 3 semaines, la rispéridone à la dose de 1 à 6 mg/jour, en commençant à 2 mg/jour, associée au lithium, au valproate ou à la carbamazépine, n'a pas été supérieure au lithium, au valproate ou à la carbamazépine seuls dans la réduction du score 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, ce qui entraîné des taux subthérapeutiques de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone. Lorsque le groupe carbamazépine était exclu de l'analyse post-hoc, la rispéridone, associée au lithium ou au valproate, était supérieure au lithium ou valproate seuls pour la réduction du score YMRS total.

### *Agressivité persistante dans la démence*

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement des symptômes psycho-comportementaux de la démence (SPCD), qui inclut des troubles comportementaux tels qu'agressivité, agitation, psychose, activité et troubles affectifs, a été démontrée dans trois études en double aveugle, contrôlées par placebo et menées chez 1 150 patients âgés atteints de démence modérée à sévère. Une étude a été réalisée à doses fixes de rispéridone 0,5, 1 et 2 mg/jour. Deux études à doses flexibles incluaient des groupes de doses de rispéridone comprises entre 0,5 et 4 mg/jour et 0,5 et 2 mg/jour, respectivement. La rispéridone a montré une efficacité statistiquement et cliniquement supérieure dans le traitement de l'agressivité et, dans une moindre mesure, de l'agitation et de la psychose chez des patients âgés atteints de démence (mesurée par la BEHAVE-AD [Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale] et le CMAI [Cohen-Mansfield Agitation Inventory]). L'effet thérapeutique de la rispéridone était indépendant du score au MMSE (Mini-Mental State Examination) (et par conséquent de la sévérité de la démence), des propriétés sédatives de la rispéridone, de la présence ou de l'absence d'une psychose, et du type de démence, maladie d'Alzheimer, démence vasculaire, ou démence mixte (Voir également rubrique 4.4).

### Population pédiatrique

#### *Trouble de la conduite*

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement à court terme des comportements perturbateurs a été démontrée au cours de deux études en double aveugle, contrôlées par placebo et menées chez environ 240 patients âgés de 5 à 12 ans présentant des troubles de comportement perturbateur (TCP) selon les critères du DSM-IV et un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental léger ou modéré des troubles de l'apprentissage. Dans les deux études, la rispéridone aux doses de 0,02 à 0,06 mg/kg/jour était significativement supérieure au placebo pour le critère principal d'efficacité préspecifié, c'est-à-dire, le changement par rapport à la référence à la sous-échelle N-CBRF (Nisonger-Child Behaviour Rating Form) à la semaine 6.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Rispéridone solution buvable est bioéquivalente à Rispéridone comprimés pelliculés.

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

### Absorption

La rispéridone est complètement absorbée après administration orale et atteint un pic de concentration plasmatique en 1 à 2 heures. La biodisponibilité orale absolue de la rispéridone est de 70 % (CV = 25 %). La biodisponibilité orale relative de la rispéridone du comprimé est de 94 % (CV = 10 %) comparé à une solution. L'absorption n'est pas modifiée par la nourriture, la rispéridone peut donc être prise 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 4-5 jours après administration.

### Distribution

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

### Biotransformation et élimination

La rispéridone est métabolisée par le CYP2D6 en 9-hydroxy-rispéridone, qui a une activité pharmacologique comparable à celle de la rispéridone. La rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone constituent la fraction antipsychotique active. Le CYP2D6 est soumis au polymorphisme génétique. Les métaboliseurs rapides du CYP2D6 métabolisent rapidement la rispéridone en 9-hydroxy-

rispéridone, alors que les métaboliseurs lents du CYP2D6 la métabolisent beaucoup plus lentement. Bien que les métaboliseurs rapides aient des concentrations plus faibles en rispéridone et plus élevées en 9-hydroxy-rispéridone que les métaboliseurs lents, la pharmacocinétique de la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone combinés (c'est-à-dire de la fraction antipsychotique active), après administrations uniques et multiples, est similaire chez les métaboliseurs rapides et chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

Une autre voie métabolique de la rispéridone est la N-déalkylation. Les études in vitro sur microsomes de foies humains ont montré que la rispéridone à des concentrations cliniquement pertinentes n'inhibe pas de manière substantielle le métabolisme des médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, y compris le CYP1A2, le CYP2A6, le CYP2C8/9/10, le CYP2D6, le CYP2E1, le CYP3A4, et le CYP3A5. Une semaine après l'administration, 70 % de la dose sont excrétés dans les urines et 14 % dans les fèces. Dans les urines, la rispéridone plus la 9-hydroxy-rispéridone représentent 35 à 45 % de la dose. Le reste correspond à des métabolites inactifs. Après administration orale à des patients psychotiques, la rispéridone est éliminée avec une demi-vie d'environ 3 heures. La demi-vie d'élimination de la 9-hydroxy-rispéridone et de la fraction antipsychotique active est de 24 heures.

#### Linéarité/non-linéarité

Les concentrations plasmatiques de la rispéridone sont proportionnelles à la dose dans la fourchette des doses thérapeutiques.

#### Patient âgé, insuffisant hépatique et insuffisant rénal

Une étude pharmacocinétique avec rispéridone par voie orale à dose unique a mis en évidence des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active plus élevées en moyenne de 43 %, une demi-vie plus longue de 38 % et une diminution de 30 % de la clairance de la fraction antipsychotique active chez 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). Les concentrations plasmatiques de rispéridone étaient normales chez les patients insuffisants hépatique, mais la fraction libre moyenne de la rispéridone dans le plasma est augmentée de 37,1 %.

La clairance orale et la demi-vie d'élimination de la rispéridone et de sa fraction active chez les adultes présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'étaient pas significativement différentes par rapport à ces paramètres chez les jeunes adultes sains.

#### Population pédiatrique

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

#### Genre, origine ethnique et habitudes tabagiques

Une analyse de pharmacocinétique de population a révélé l'absence d'effet apparent du genre, de l'origine ethnique 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 l'administration a débuté chez des rats et des chiens sexuellement immatures, des effets dose-dépendants étaient présents dans le tractus

génital et les glandes mammaires des mâles et des femelles. Ces effets étaient liés à une augmentation des taux sériques de prolactine, résultant de l'activité de blocage des récepteurs dopaminergiques-D<sub>2</sub> de la rispéridone. De plus, les études sur des cultures de tissus suggèrent que la croissance cellulaire dans les tumeurs du sein chez l'homme peut être stimulée par la prolactine. La rispéridone n'est pas tératogène chez le rat et le lapin. Dans des études de reproduction réalisées chez le rat avec la rispéridone, des effets indésirables ont été observés sur le comportement lors de l'accouplement des parents et sur le poids de naissance et la survie de la progéniture. Chez les rats, une exposition intra-utérine à la rispéridone a été associée à des déficits cognitifs chez l'adulte. D'autres antagonistes dopaminergiques, lorsqu'ils ont été administrés à des animaux gravides, ont entraîné des effets négatifs sur le développement moteur et de l'apprentissage de la progéniture. Dans une étude de toxicité chez de jeunes rats, une augmentation de la mortalité des 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'ASC, la croissance des os longs chez les chiens n'a pas été affectée lors d'une exposition 3,6 fois supérieure à la dose maximale humaine utilisée chez l'adolescent (1,5 mg/jour) ; alors que des effets sur les os longs et la maturation sexuelle ont été observés lors d'une exposition 15 fois supérieure à la dose humaine maximale utilisée chez l'adolescent.

La rispéridone ne s'est pas révélée génotoxique sur une batterie de tests. Dans des études de cancérogénicité orale réalisées avec la rispéridone chez le rat et la souris, on a observé une augmentation de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris) et des adénomes du pancréas endocrine (rat), et de la glande mammaire (chez les deux espèces). Ces tumeurs peuvent être liées à un antagonisme D<sub>2</sub> dopaminergique prolongé et à une hyperprolactinémie. La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en termes de risque pour l'homme est inconnue. *In vitro* et *in vivo*, les modèles animaux montrent que des doses élevées de rispéridone peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT, qui a été associé à une augmentation théorique du risque de torsades de pointes chez les patients.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Noyau du comprimé :

Lactose  
Cellulose, microcristalline (E460)  
Amidon de maïs  
Stéarate de magnésium (E572)

#### Pelliculage

*Risperidone Grindeks 0,5 mg comprimés pelliculés*  
Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) (E1209)  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)  
Monocaprylocaprate de glycérol (E471)  
Poly(alcool vinylique) (E1203)  
Oxyde d fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)

#### *Risperidone Grindeks 1 mg comprimés pelliculés :*

Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) (E1209)  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)  
Monocaprylocaprate de glycérol (E471)  
Poly(alcool vinylique) (E1203)

#### *Risperidone Grindeks 2 mg comprimés pelliculés :*

Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) (E1209)

Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)  
Monocaprylocaprate de glycérol (E471)  
Poly(alcool vinylique) (E1203)  
Laque d'aluminium jaune soleil FCF (E110)  
Laque d'aluminium jaune de quinoline (E104)

*Risperidone Grindeks 3 mg comprimés pelliculés :*  
Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) (E1209)  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)  
Monocaprylocaprate de glycérol (E471)  
Poly(alcool vinylique) (E1203)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer noir (E172)

*Risperidone Grindeks 4 mg comprimés pelliculés :*  
Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) (E1209)  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)  
Monocaprylocaprate de glycérol (E471)  
Poly(alcool vinylique) (E1203)  
Laque d'aluminium tartrazine (E102)  
Laque d'aluminium indigo carmin (E132)

*Risperidone Grindeks 6 mg comprimés pelliculés :*  
Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) (E1209)  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)  
Monocaprylocaprate de glycérol (E471)  
Poly(alcool vinylique) (E1203)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

1 an.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquettes en aluminium PVC/PVdC//Alu contenant 20, 30, 60 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057

Lettonie

tel: +371 67083205

e-mail: grindeks@grindeks.lv

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

Risperidone Grindeks 0,5 mg comprimés pelliculés : BE662363

Risperidone Grindeks 1 mg comprimés pelliculés : BE662364

Risperidone Grindeks 2 mg comprimés pelliculés : BE662365

Risperidone Grindeks 3 mg comprimés pelliculés : BE662366

Risperidone Grindeks 4 mg comprimés pelliculés : BE662367

Risperidone Grindeks 6 mg comprimés pelliculés : BE662368

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

Date de première autorisation: 13/03/2024

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

Date d'approbation : 03/2024