



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 juillet 2010

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 3 mars 2002 (JO du 10 mars 2002)

RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé sécable, B/60 (CIP : 338 948-7)
RISPERDAL 2 mg, comprimé pelliculé sécable, B/60 (CIP : 338 950-1)
RISPERDAL 4 mg, comprimé pelliculé sécable, B/30 (CIP : 344 273-8)
RISPERDAL 1 mg/ml, solution buvable, 60 ml (CIP : 343 981-9), 120 ml (CIP : 343 984-8)

Laboratoire JANSSEN CILAG

Rispéridone
Code ATC : N05AX08

Liste I

Dates des AMM (procédure nationale) :

RISPERDAL comprimé pelliculé sécable 1 mg, 2 mg, 4 mg : 02/05/1995
RISPERDAL 1 mg/ml, solution buvable : 28/08/1997

Renouvellement conjoint :

RISPERDAL 1 mg/ml, solution buvable, 30 ml (CIP : 343 980-2)
RISPERDALORO 0,5 mg, comprimé orodispersible, B/28 (CIP : 363 738-2)
RISPERDALORO 1 mg, comprimé orodispersible, B/28 (CIP : 363 743-6)
RISPERDALORO 2 mg, comprimé orodispersible, B/28 (CIP : 363 747-1)
RISPERDALORO 3 mg, comprimé orodispersible, B/28 (CIP : 368 153-2)
RISPERDALORO 4 mg, comprimé orodispersible, B/28 (CIP : 368 157-8)
RISPERDALCONSTA LP 25 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie, B/1 (CIP : 362 491-3)
RISPERDALCONSTA LP 37,5 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie, B/1 (CIP : 362 493-6)
RISPERDALCONSTA LP 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie, B/1 (CIP : 362 494-2)

Dates des AMM :

RISPERDAL 1 mg/ml, solution buvable : 28/08/1997 (procédure nationale)
RISPERDALORO 1 mg, 2 mg : 10/03/2004 (procédure nationale)
RISPERDALORO 3 mg, 4 mg : 28/02/2005 (procédure nationale)
RISPERDALCONSTA LP : 07/10/2003 (procédure de reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Indications thérapeutiques :

RISPERDAL et RISPERDALORO sont indiqués :
- dans le traitement de la schizophrénie,

- dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires,
- dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres,
- dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. Le traitement pharmacologique doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus large, incluant des mesures psychosociales et éducatives. Il est recommandé que la rispéridone soit prescrite par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent.

RISPERDALCONSTA LP est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux.

Posologie : cf. RCP

Données de prescriptions :

Selon les données extrapolées de IMS-EPPM, le nombre total de prescription sur un an (cumul mobile annuel novembre 2009) a été de 569 000 pour RISPERDAL, 11 000 pour RISPERDALORO et 42 000 pour RISPERDALCONSTA LP.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Traitement de la schizophrénie :

Une réévaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu de l'ensemble des spécialités de la classe des antipsychotiques atypiques dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte est actuellement en cours.

Dans l'attente des résultats de cette réévaluation, le service médical rendu par RISPERDAL, RISPERDALORO, RISPERDALCONSTA LP reste important dans cette indication.

Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires :

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{1,2}. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu reste important dans cette indication.

Traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique :

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte³. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

¹ National Institute for Health and clinical excellence. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. July 2006

² American Psychiatry Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. 2nd ed. (update November 2005)

³ INSERM - Troubles des conduites chez l'enfant et l'adolescent. Expertise collective 2005

Le service médical rendu reste important dans cette indication.

Traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres :

La Commission de la Transparence ne se prononce pas dans cette indication pour laquelle le laboratoire ne sollicite pas l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications actuellement remboursables.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65 %

En annexe : modifications du RCP

RISPERDAL® forme orale – Comparaison RCP du 25.09.2007/RCP du 22.12.2008
 RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé et RISPERDAL® 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés pelliculés sécables
 RISPERDAL® 1 mg/ml, solution buvable
 RISPERDALORO® 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles

RCP Version 25.09.2007

RCP Version 22.12.2008

RCP Version 25.09.2007	RCP Version 22.12.2008
4.DONNEES CLINIQUES	4.DONNEES CLINIQUES
4.1.Indications thérapeutiques	4.1.Indications thérapeutiques
<p>Adultes Traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques aiguës et chroniques. Chez les patients nécessitant un traitement au long cours, la rispéridone a démontré son efficacité. Traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés à sévères.</p> <p>Enfants âgés de 5 à 11 ans RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé, RISPERDAL® 1 mg, comprimé pelliculé sécable, RISPERDAL® 1 mg/ml, solution buvable et RISPERDALORO® 0,50 mg, comprimé orodispersible : Présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement (tels que agressivité, agitation, impulsivité, automutilations), en monothérapie.</p> <p>RISPERDAL® 2 mg, 3 mg et 4 mg comprimés pelliculé sécable et RISPERDALORO® 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles : Traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie.</p>	<p>RISPERDAL® est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.</p> <p>RISPERDAL® est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.</p> <p>RISPERDAL® est indiqué dans le traitement court terme (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres.</p> <p>RISPERDAL® est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. Le traitement pharmacologique doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus large, incluant des mesures psychosociales et éducatives. Il est recommandé que la rispéridone soit prescrite par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent.</p>
4.2. Posologie et mode d'administration	4.2. Posologie et mode d'administration
<p>Posologie</p> <p>La rispéridone peut être administrée en une ou deux prises par jour. Chez certains patients, compte tenu du risque d'hypotension orthostatique de la rispéridone, une administration en deux prises par jour est souhaitable, principalement à l'instauration du traitement et en ambulatoire.</p> <p>Dans l'indication : Traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques aiguës et chroniques. Chez les patients nécessitant un traitement au long cours, la rispéridone a démontré son efficacité.</p> <p>Adulte Adaptation de la posologie sur une période de trois jours : - 1er jour : 2 mg en 1 ou 2 prises par jour (posologie initiale), - 2ème jour : 4 mg en 1 ou 2 prises par jour, - 3ème jour : 6 mg en 1 ou 2 prises par jour.</p> <p>A partir du 4ème jour la posologie sera maintenue inchangée ou individualisée si nécessaire. La posologie optimale usuelle se situe entre 4 et 8 mg par jour, administrée en 1 ou 2 prises. Les posologies quotidiennes supérieures à 10 mg ne se sont pas révélées cliniquement plus efficaces que les posologies plus faibles et peuvent entraîner l'apparition de symptômes extrapyramidaux. La sécurité d'emploi de posologies quotidiennes supérieures à 16 mg n'a pas été évaluée. En conséquence, ces posologies ne doivent pas être utilisées. Lorsqu'une sédation plus marquée s'avère nécessaire, une benzodiazépine peut être associée à la rispéridone.</p> <p>Patients âgés Une posologie initiale de 0,5 mg, 2 fois par jour est recommandée. Cette posologie devra être adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,5 mg, 2 fois par jour jusqu'à une posologie de 1 à 2 mg, 2 fois par jour. L'expérience étant limitée chez le sujet âgé, la rispéridone sera utilisée avec précaution dans cette classe d'âge.</p> <p>Enfants de moins de 15 ans : <i>il n'existe pas de données disponibles dans cette classe d'âge, dans cette indication.</i></p> <p>Relais d'un traitement neuroleptique par voie parentérale à action prolongée Lorsque la substitution d'un traitement neuroleptique par voie parentérale à action prolongée s'avère nécessaire, la substitution par rispéridone se fera le jour prévu pour la prochaine injection.</p> <p>Dans l'indication : Traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés à sévères : La rispéridone doit être administrée une fois par jour, la dose d'initiation est de 2 mg. Si nécessaire, les adaptations posologiques se feront par paliers de 1 mg par jour en respectant un délai minimum de 24 heures entre chaque palier de dose.</p>	<p>Posologie Schizophrénie Adultes RISPERDAL® peut être administré en une ou deux prises par jour. Les patients doivent débiter le traitement par 2 mg/jour de rispéridone. La posologie peut être augmentée à 4 mg le 2^{ème} jour. La posologie sera ensuite maintenue inchangée, ou adaptée individuellement, si nécessaire. La majorité des patients bénéficient de posologies journalières comprises entre 4 et 6 mg. Chez certains patients, une titration plus lente et une dose initiale et d'entretien plus faibles peuvent s'avérer nécessaires. Les posologies de plus de 10 mg/jour n'ont pas montré d'efficacité supérieure aux posologies plus faibles et peuvent entraîner une augmentation de l'incidence des symptômes extrapyramidaux. La sécurité d'emploi de posologies supérieures à 16 mg/jour n'a pas été évaluée, et elles ne sont donc pas recommandées.</p> <p>Patients âgés Une posologie initiale de 0,5 mg deux fois par jour est recommandée. Cette posologie devra être adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,5 mg deux fois par jour jusqu'à une posologie de 1 à 2 mg deux fois par jour.</p> <p>Population pédiatrique L'utilisation de la rispéridone n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans présentant une schizophrénie en l'absence de données d'efficacité.</p> <p>Épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires Adultes</p>

RISPERDAL® forme orale – Comparaison RCP du 25.09.2007/RCP du 22.12.2008
 RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé et RISPERDAL® 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés pelliculés sécables
 RISPERDAL® 1 mg/ml, solution buvable
 RISPERDALORO® 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles

RCP Version 25.09.2007

Les doses recommandées sont comprises entre 2 et 6 mg. La durée de traitement recommandée est de 3 semaines. Le maintien de l'efficacité à 12 semaines n'a pas été démontré.

RCP Version 22.12.2008

RISPERDAL® doit être administré une fois par jour, en débutant par 2 mg de rispéridone. Si nécessaire, les adaptations posologiques se feront par paliers de 1 mg par jour en respectant un délai minimum de 24 heures entre chaque palier de dose. La rispéridone peut être administrée à doses flexibles comprises entre 1 mg et 6 mg par jour afin d'optimiser le niveau d'efficacité et de tolérance de chaque patient. Des doses journalières supérieures à 6 mg de rispéridone n'ont pas été étudiées chez des patients présentant des épisodes maniaques.
 Comme pour tout traitement symptomatique, la poursuite de RISPERDAL® doit faire l'objet d'une ré-évaluation et être justifiée à intervalles réguliers.

Patients âgés

Une dose initiale de 0,5 mg deux fois par jour est recommandée. Cette posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,5 mg deux fois par jour à 1 mg à 2 mg deux fois par jour. L'expérience étant limitée chez le sujet âgé, la prudence est nécessaire.

Population pédiatrique

L'utilisation de la rispéridone n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans présentant des épisodes maniaques des troubles bipolaires en l'absence de données d'efficacité.

Agressivité persistante chez le patient présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère

Une posologie initiale de 0,25 mg deux fois par jour est recommandée. La posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,25 mg deux fois par jour, en respectant un délai minimum de deux jours, si nécessaire. La posologie optimale est de 0,5 mg deux fois par jour pour la majorité des patients. Toutefois, certains patients peuvent bénéficier de posologies allant jusqu'à 1 mg deux fois par jour.

RISPERDAL® ne doit pas être utilisé pendant plus de 6 semaines chez les patients Alzheimer présentant une agressivité persistante. Au cours du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une ré-évaluation fréquente et régulière, et la nécessité de poursuivre le traitement doit être ré-évaluée.

Trouble des conduites

Enfants et adolescents de 5 à 18 ans

Pour les sujets ≥ 50 kg, une posologie initiale de 0,5 mg une fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie sera adaptée individuellement par paliers de 0,5 mg une fois par jour, au maximum tous les deux jours. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 1 mg une fois par jour. Toutefois, chez certains patients une posologie de 0,5 mg une fois par jour peut suffire, d'autres patients peuvent nécessiter une posologie de 1,5 mg une fois par jour.

Pour les patients < 50 kg, une posologie initiale de 0,25 mg une fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie sera adaptée individuellement par paliers de 0,25 mg une fois par jour, au maximum tous les deux jours. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 0,5 mg une fois par jour. Toutefois, chez certains patients une posologie de 0,25 mg une fois par jour peut suffire, d'autres patients peuvent nécessiter une posologie de 0,75 mg une fois par jour.

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

RISPERDAL® n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 5 ans, car il n'existe pas de données disponibles chez les enfants de moins de 5 ans dans ces troubles.

Insuffisance rénale et insuffisance hépatique

Les patients insuffisants rénaux ont une capacité moindre à éliminer la fraction antipsychotique active que les adultes avec fonction rénale normale. Les patients insuffisants hépatiques présentent une augmentation des concentrations plasmatiques de la fraction libre de la rispéridone.

Indépendamment de l'indication, les posologies initiale et d'entretien doivent être divisées par deux, et l'augmentation posologique des doses doit être plus lente chez les patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques.

RISPERDAL® sera utilisé avec précaution chez ces groupes de patients.

Mode d'administration

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

Lors de l'arrêt du traitement, une diminution progressive de la posologie est recommandée. Des symptômes aigus de sevrage, incluant nausée, vomissement, sudation, et insomnie ont été très rarement décrits lors de l'arrêt brutal de doses élevées de médicaments antipsychotiques (voir rubrique 4.8). La résurgence des symptômes psychotiques peut également survenir, et la survenue de mouvements anormaux involontaires (tels que akathisie, dystonie et dyskinesie) a également été rapportée.

Dans les deux indications chez l'adulte :

Patient insuffisant rénal :

La posologie initiale et la posologie d'entretien doivent être divisées par deux et l'augmentation posologique des doses doit être plus lente chez les patients insuffisants rénaux. La rispéridone sera utilisée avec précaution chez ces patients.

Patient insuffisant hépatique :

L'expérience de prescription et les données issues des études cliniques étant limitées, la rispéridone sera utilisée avec précaution chez ces patients.

Dans l'indication :

RISPERDAL® forme orale – Comparaison RCP du 25.09.2007/RCP du 22.12.2008
 RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé et RISPERDAL® 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés pelliculés sécables
 RISPERDAL® 1 mg/ml, solution buvable
 RISPERDALORO® 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles

RCP Version 25.09.2007

RCP Version 22.12.2008

Enfants âgés de 5 à 11 ans présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement :

Poids < 50 kg

Pour les doses de 0,25 mg, seule la solution buvable est adaptée.

Une posologie initiale de 0,25 mg, 1 fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie devra être adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,25 mg. Un délai minimum de 72 heures est nécessaire entre chaque instauration d'un nouveau palier de 0,25 mg. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 0,5 mg 1 fois par jour. Toutefois, chez certains patients une posologie de 0,25 mg une fois par jour peut suffire. D'autres patients peuvent nécessiter une posologie de 0,75 mg une fois par jour.

Poids ≥ 50 kg

Une posologie initiale de 0,5 mg, 1 fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie devra être adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,5 mg. Un délai minimum de 72 heures est nécessaire entre chaque instauration d'un nouveau palier de 0,5 mg. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 1 mg une fois par jour. Toutefois, chez certains patients une posologie de 0,5 mg une fois par jour peut suffire. D'autres patients peuvent nécessiter une posologie de 1,5 mg une fois par jour.

Comme pour tout traitement symptomatique, si une administration prolongée de Risperdal® s'avère nécessaire, celle-ci doit faire l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque.

Dans l'indication :

Enfants âgés de 5 à 11 ans : Traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie :

La posologie de Risperdal® devra être établie en fonction du poids de l'enfant.

Pour les doses de 0,25mg, seule la solution buvable est adaptée.

La posologie initiale est de 0,25 mg/jour pour les enfants de moins de 20 kg et de 0,50 mg/jour pour les enfants de poids égal ou supérieur à 20 kg. A partir du 8^{ème} jour de traitement, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 0,5 mg à 1 mg/jour. Après le 16^{ème} jour de traitement, la posologie pourra être augmentée sur une base individuelle en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

A l'exception des situations aiguës (changement environnemental), l'ajustement posologique et le choix des paliers devront se baser sur le comportement de l'enfant. Un délai minimum d'une semaine est nécessaire avant chaque nouveau palier de dose.

En fonction du jugement clinique, une augmentation posologique plus lente peut être nécessaire chez certains patients.

Sur la base des études cliniques disponibles, la posologie maximale recommandée en fonction du poids est de 1 mg à 3 mg par jour et ne devra pas être dépassée sauf en cas de situations exceptionnelles.

Risperdal® a démontré son efficacité dans le traitement des troubles du comportement observés dans les syndromes autistiques sur une durée de 2 mois.

Si une administration prolongée de Risperdal® s'avère nécessaire chez des enfants atteints d'autisme, celle-ci devra faire l'objet d'une réévaluation régulière.

Enfants de moins de 5 ans : il n'existe pas de données disponibles dans cette classe d'âge.

Relais d'un traitement par d'autres antipsychotiques

En cas de nécessité clinique, une diminution progressive du traitement antérieur est recommandée pendant l'initiation du traitement par RISPERDAL®. De même, lorsque la substitution d'un traitement antipsychotique par voie parentérale à action prolongée s'avère nécessaire, le traitement par RISPERDAL® sera mis en place le jour prévu pour la prochaine injection. La nécessité de poursuivre les correcteurs anti-Parkinsoniens sera ré-évaluée à intervalles réguliers.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :

- Patients présentant une hypersensibilité connue au produit ;
- Femmes allaitant, en raison des résultats précliniques montrant une excrétion du produit dans le lait maternel,
- En association aux dopaminergiques non antiparkinsoniens (cabergoline, quinagolide) (voir rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Patient âgé dément

Mortalité globale

Des patients âgés déments traités par des antipsychotiques atypiques ont présenté une augmentation de la mortalité

RISPERDAL® forme orale – Comparaison RCP du 25.09.2007/RCP du 22.12.2008
 RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé et RISPERDAL® 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés pelliculés sécables
 RISPERDAL® 1 mg/ml, solution buvable
 RISPERDALORO® 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles

RCP Version 25.09.2007

RCP Version 22.12.2008

Mises en garde spéciales

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés dans le cadre de surdosages. En cas de surdosage, la surveillance cardiovasculaire doit commencer immédiatement et inclure une surveillance ECG en continu jusqu'au rétablissement du patient afin de détecter l'apparition de troubles du rythme cardiaque (voir rubrique 4.9. Surdosage).

En raison de ses propriétés antagonistes dopaminergiques, la rispéridone peut induire un risque potentiel de dyskinesie tardive, dont la survenue devra faire envisager l'arrêt de tout traitement par les neuroleptiques.

Comme avec tous les antipsychotiques, la survenue éventuelle d'un syndrome malin des neuroleptiques (hyperthermie, rigidité musculaire, troubles neurovégétatifs, altération de la conscience, augmentation des créatines phosphokinases sériques CPK) n'est pas à exclure avec la rispéridone. Ce syndrome peut également comporter d'autres signes de rhabdomyolyse comme par exemple une myoglobinurie ou une insuffisance rénale. En cas d'apparition de ce syndrome, il est nécessaire d'interrompre le traitement antipsychotique.

De très rares cas d'hyperglycémie ou d'exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés lors d'un traitement par la rispéridone. Un suivi clinique approprié est conseillé chez les patients diabétiques et chez les patients présentant des facteurs de risque de diabète insulino-dépendant (voir rubrique 4.8. Effets indésirables).

La prise concomitante de ce médicament avec de l'alcool, de la lévodopa ou un antiparkinsonien dopaminergique (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, ropinirole, sélégiline et pramipexole) est déconseillée (voir rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Mises en garde spéciales chez le patient âgé dément :

RISPERDAL® n'est pas indiqué dans le traitement de la démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou de troubles du comportement et son utilisation chez ce groupe spécifique de patients est déconseillée du fait d'une augmentation du risque de mortalité et d'accidents vasculaires cérébraux.

Dans des essais contrôlés *versus* placebo réalisés avec Risperdal® oral chez des patients âgés (>65 ans) déments, l'incidence de la mortalité a été plus élevée dans le groupe rispéridone que dans le groupe placebo.

Effets indésirables cérébrovasculaires :

Dans des essais contrôlés *versus* placebo réalisés chez des patients âgés déments, une incidence statistiquement plus élevée des événements indésirables cérébrovasculaires (accidents vasculaires cérébraux et des accidents ischémiques transitoires), dont des décès, a été observée chez les patients (moyenne d'âge 85 ans ; extrêmes 73-97 ans) traités par la rispéridone comparativement aux patients recevant du placebo. L'analyse des données poolées de six essais contrôlés *versus* placebo menés principalement chez des patients âgés (>65 ans) déments suggère un risque de survenue d'accident vasculaire-cérébral dans le groupe rispéridone trois fois supérieur à celui observé dans le groupe placebo. Le mécanisme susceptible d'expliquer cet effet est inconnu.

Mises en garde particulières chez l'enfant de 5 à 11 ans

- Chez l'enfant, les données de sécurité disponibles concernent des études portant sur une période d'un an réalisées chez des enfants présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement.
 - Les données jusqu'à un an indiquent qu'il n'y a pas d'effet sur la croissance et la puberté. Toutefois, les conséquences sur la croissance et la puberté d'une exposition supérieure à un an sont inconnues.
 - Des élévations transitoires et modérées de la prolactine ont été rapportées. Des irrégularités menstruelles (chez la fille) et des gynécomasties (chez le garçon) ont été observées.
- Un intérêt particulier doit être porté à l'effet sédatif de la rispéridone chez des sujets en phase d'apprentissage scolaire ou rééducatif. Une modification des horaires d'administration peut améliorer l'impact de la sédation sur les facultés attentionnelles de l'enfant.

comparativement au placebo dans une méta-analyse de 17 essais contrôlés réalisés avec des antipsychotiques atypiques, dont RISPERDAL®. Dans des essais contrôlés *versus* placebo réalisés avec RISPERDAL® dans cette population, l'incidence de la mortalité était de 4,0 % pour les patients traités par RISPERDAL® comparée à 3,1 % pour les patients traités par placebo. L'odds ratio (Intervalle de confiance exact à 95 %) était de 1,21 (0,7 ; 2,1). L'âge moyen (extrêmes) des patients décédés était de 86 ans (extrêmes 67-100 ans).

Utilisation concomitante avec le furosémide

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

Aucun mécanisme physiopathologique n'a été identifié pour expliquer cet effet, et aucun motif cohérent de décès n'a été observé. Toutefois, la prudence est nécessaire et le rapport risque/bénéfice de cette association ou d'un traitement concomitant par d'autres diurétiques puissants doit être pris en compte préalablement à toute décision d'utilisation.

Il n'a pas été observé d'augmentation de la mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques comme traitement concomitant à la rispéridone. Indépendamment du traitement, la déshydratation est un facteur de risque de mortalité et doit donc être soigneusement évitée chez les patients âgés déments.

Évènements indésirables cérébrovasculaires

Dans des essais contrôlés *versus* placebo réalisés chez des patients âgés déments, une incidence statistiquement plus élevée (environ 3 fois supérieure) des événements indésirables cérébrovasculaires, tels que des accidents vasculaires cérébraux (dont des décès) et des accidents ischémiques transitoires a été observée chez des patients traités par RISPERDAL® comparativement aux patients recevant du placebo (âge moyen 85 ans ; extrêmes 73-97 ans). L'analyse des données poolées de six essais contrôlés *versus* placebo menés principalement chez des patients âgés (> 65 ans) déments montre que les accidents cérébrovasculaires (graves et non graves, combinés) sont survenus chez 3,3 % (33/1009) des patients traités par la rispéridone et chez 1,2 % (8/712) des patients traités par placebo.

L'odds ratio (intervalle de confiance exact à 95 %) était de 2,96 (1,34 ; 7,50). Le mécanisme de cette augmentation de risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients. RISPERDAL® doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risques d'accident vasculaire cérébral.

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

Il est recommandé aux prescripteurs d'évaluer les risques et les bénéfices de l'administration de RISPERDAL® chez les patients âgés déments, en prenant en compte les facteurs de risque prédictifs de survenue d'accident vasculaire cérébral pour chaque patient. Les patients et personnels soignants doivent être avertis de la nécessité de rapporter immédiatement les signes et symptômes d'accident cérébrovasculaire potentiel tels que faiblesse ou insensibilité soudaines au niveau du visage, des bras ou des jambes, ainsi que la survenue de troubles de l'élocution ou de la vision. Toutes les options thérapeutiques doivent être envisagées sans délai, dont l'arrêt du traitement par la rispéridone.

RISPERDAL® doit être utilisé uniquement à court terme dans l'agressivité persistante chez le patient présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère en complément des mesures non-pharmacologiques qui ont montré un effet limité ou une inefficacité ou en cas de risque potentiel de préjudice pour le patient lui-même ou pour les autres. Les patients doivent faire l'objet d'une ré-évaluation régulière, et la nécessité de la poursuite du traitement doit être ré-évaluée.

Hypotension orthostatique

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

Dyskinésie tardive/Symptômes extrapyramidaux (DT/SEP)

Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes dopaminergiques ont été associés à l'induction de dyskinesie

RISPERDAL[®] forme orale – Comparaison RCP du 25.09.2007/RCP du 22.12.2008
RISPERDAL[®] 0,50 mg, comprimé pelliculé et RISPERDAL[®] 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés pelliculés sécables
RISPERDAL[®] 1 mg/ml, solution buvable
RISPERDALORO[®] 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles

RCP Version 25.09.2007

RCP Version 22.12.2008

Précautions d'emploi

Il est recommandé de réduire de moitié la posologie initiale et les paliers de progression des doses, chez les sujets âgés et les patients insuffisants rénaux.

~~En cas de maladie de Parkinson ou des symptômes extra-pyramidaux, le risque d'aggravation des symptômes de type parkinsonien ou de survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques peut être augmenté. Une sensibilité aux traitements antipsychotiques peut également se développer chez ces patients, pouvant se manifester par une confusion aggravée, une somnolence, une majoration des troubles de la motricité telle qu'une instabilité posturale avec des chutes fréquentes, un syndrome extrapyramidal.~~

~~Les effets indésirables sont connus pour diminuer le seuil épileptogène. Bien que les études cliniques n'aient pas mis en évidence un tel risque avec la rispéridone, la prudence est recommandée chez les patients épileptiques.~~

En raison des propriétés alpha-bloquantes de la rispéridone, une hypotension orthostatique peut survenir, principalement durant la période d'instauration progressive du traitement. Une attention particulière est nécessaire en cas de déshydratation, d'hypovolémie ou de maladie cérébrovasculaire. En cas de survenue d'une hypotension, une réduction de la posologie doit être envisagée (voir rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration).

La rispéridone pouvant induire une tachycardie, elle doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un risque cardiovasculaire connu (en particulier : insuffisance cardiaque, ischémie coronarienne).

La rispéridone peut favoriser une prise de poids. Il sera conseillé aux patients de modérer leur consommation alimentaire, pour prévenir cet inconvénient.

Pour les recommandations posologiques spécifiques au sujet âgé et au patient insuffisant rénal ou hépatique, se reporter à la section 4.2. Posologie et Mode d'administration.

Précautions particulières chez l'enfant de 5 à 11 ans

- Une surveillance clinique régulière doit être prévue incluant la taille, le poids et la recherche d'effets indésirables neurologiques.
- Particulièrement chez les enfants proches de la puberté, une évaluation régulière des effets indésirables endocriniens doit être réalisée.
- Outre la surveillance de la tolérance au traitement, une réévaluation de l'indication du traitement par le spécialiste (psychiatre, pédopsychiatre) doit être faite à chaque consultation.

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.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le Syndrome Malin des Neuroleptiques, caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase a été rapporté avec les antipsychotiques. Des signes cliniques supplémentaires peuvent inclure une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. En cas de survenue, tous les antipsychotiques, dont RISPERDAL[®], doivent être arrêtés.

Maladie de Parkinson et Démence à Corps de Lewy

Les prescripteurs doivent évaluer le rapport risque/bénéfice lors de la prescription d'antipsychotiques, dont RISPERDAL[®], chez des patients présentant une maladie de Parkinson ou une démence à Corps de Lewy. La maladie de Parkinson peut s'aggraver sous rispéridone.

Ces deux groupes de patients peuvent présenter une augmentation du risque de survenue d'un Syndrome Malin des Neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux médicaments antipsychotiques : ces patients étaient exclus des essais cliniques. Les symptômes de cette sensibilité accrue peuvent inclure une confusion, une somnolence, une instabilité posturale avec chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

Hyperglycémie

Une hyperglycémie ou une exacerbation d'un diabète pré-existant ont été rapportées dans de très rares cas au cours de traitement par RISPERDAL[®]. Un suivi clinique adéquat est recommandé chez les patients diabétiques et chez les patients présentant des facteurs de risque de développement d'un diabète sucré.

Hyperprolactinémie

Les études sur cultures de tissus suggèrent que la croissance cellulaire dans les tumeurs du sein chez l'Homme peut être stimulée par la prolactine. Bien qu'une association claire avec l'administration d'antipsychotiques n'ait pas été établie à ce jour dans les études cliniques et épidémiologiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents médicaux significatifs. RISPERDAL[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'hyperprolactinémie et chez les patients présentant des tumeurs potentiellement prolactine-dépendantes.

Allongement de l'intervalle QT

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

Convulsions

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

Priapisme

Un priapisme peut survenir au cours du traitement par RISPERDAL[®] du fait de ses propriétés alpha-adrénergiques bloquantes.

Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité corporelle à diminuer la température corporelle centrale a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques. La prudence est recommandée en cas de prescription de RISPERDAL[®] à des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, par exemple exercice physique intense, exposition à une température extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou tendance à la déshydratation.

Enfants et adolescents

Avant de prescrire de la rispéridone à un enfant ou à un adolescent présentant des troubles des conduites, une évaluation complète des causes physiques et sociales du comportement agressif telles que douleur ou stimulations environnementales inappropriées est nécessaire. Les effets sédatifs de la rispéridone doivent faire l'objet d'un suivi rapproché dans cette population du fait des conséquences potentielles de la sédation sur les capacités d'apprentissage des enfants et des adolescents. Une modification de l'horaire

RISPERDAL® forme orale – Comparaison RCP du 25.09.2007/RCP du 22.12.2008
 RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé et RISPERDAL® 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés pelliculés sécables
 RISPERDAL® 1 mg/ml, solution buvable
 RISPERDALORO® 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles

RCP Version 25.09.2007

RCP Version 22.12.2008

d'administration de la rispéridone peut améliorer l'impact de la sédation sur les facultés attentionnelles des enfants et des adolescents.
 La rispéridone a été associée à des augmentations moyennes du poids et de l'index de masse corporelle (IMC). Les modifications de la taille au cours des études d'extension au long terme en ouvert étaient dans les limites normales attendues en fonction de l'âge. Les effets d'un traitement long terme par la rispéridone sur la maturation sexuelle et le poids n'ont pas été adéquatement étudiés.
 Du fait des effets potentiels d'une hyperprolactinémie prolongée sur la croissance et la maturation sexuelle chez les enfants et les adolescents, une évaluation régulière des fonctions endocriniennes doit être envisagée, incluant une évaluation de la taille, du poids, de la maturation sexuelle, un suivi du cycle menstruel, et des autres effets potentiels liés à la prolactine.
 Au cours du traitement par la rispéridone, une évaluation régulière des symptômes extrapyramidaux et d'autres troubles de la motricité doit également être réalisée.
 Pour les recommandations posologiques spécifiques aux enfants et aux adolescents se reporter à la rubrique 4.2.

Excipients

RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé, RISPERDAL® 1 mg, 3 mg et 4 mg comprimés pelliculés sécables : Les comprimés pelliculés contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

RISPERDAL® 2 mg, comprimé pelliculé sécable : Jaune orangé S (E110). Risque de réactions allergiques.

RISPERDALORO® 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles : Les comprimés orodispersibles contiennent de l'aspartame. L'aspartame est une source de phénylalanine qui peut être délétère pour les personnes présentant une phénylcétonurie.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

+ Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H₁ sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3. Contre-indications)

+ Dopaminergiques non antiparkinsoniens (cabergoline, quinagolide)

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et du neuroleptique.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi)

+ Alcool :

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Lévodopa :

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

+ Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, ropinirole, sélégiline et pramipexole) :

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de "syndrome malin des neuroleptiques").

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Carbamazépine :

Comme pour tout autre antipsychotique, la prudence est recommandée lorsque la rispéridone est prescrite de façon concomitante avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, par exemple les antiarythmiques de Classe Ia (par exemple, quinidine, disopyramide, procaïnamide), les antiarythmiques de Classe III (par exemple, amiodarone, sotalol), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), les antidépresseurs tétracycliques (maprotiline), certains antihistaminiques, d'autres antipsychotiques, certains antipaludéens (chénice et méfloquine), et certains médicaments entraînant des troubles électrolytiques. Cette liste est indicative et non exhaustive.

Effet de RISPERDAL® sur d'autres médicaments

La rispéridone doit être administrée avec prudence en association avec d'autres médicaments agissant au niveau central en particulier l'alcool, les opiacés, les antihistaminiques et les benzodiazépines du fait d'une augmentation du risque d'effet sédatif.

RISPERDAL® peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Si l'utilisation concomitante est néanmoins nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose minimale efficace de chaque traitement doit être prescrite.

Une hypotension cliniquement significative a été observée après commercialisation lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement anti-hypertenseur.

RISPERDAL® n'a pas montré d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique du lithium, du valproate, de la digoxine ou du topiramate.

Effets potentiels d'autres médicaments sur RISPERDAL®

Une diminution des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone a été observée avec la carbamazépine. Des effets similaires peuvent être observés par exemple avec la rifampicine, la phénytoïne et le phénobarbital qui sont aussi des inducteurs du CYP 3A4 et de la P-glycoprotéine (P-gp). Lorsque la carbamazépine ou d'autres inducteurs du CYP 3A4 hépatique/P-glycoprotéine sont instaurés ou arrêtés, le prescripteur doit ré-évaluer la posologie de RISPERDAL®.

La fluoxétine et la paroxétine, inhibiteurs du CYP 2D6, augmentent les concentrations plasmatiques de rispéridone, mais à un moindre degré celles de la fraction antipsychotique active. D'autres inhibiteurs du CYP 2D6, tels que la quinidine ou l'halopéridol, peuvent modifier les concentrations plasmatiques de la rispéridone de la même façon. Lorsque l'administration concomitante de fluoxétine ou de paroxétine est instaurée ou arrêtée, le prescripteur doit ré-évaluer la posologie de RISPERDAL®.

Le vérapamil, un inhibiteur du CYP 3A4 et de la P-gp, augmente les concentrations plasmatiques de rispéridone.

La galantamine et le donépézil ne montrent pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.

Les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, et certains bêta-bloquants peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active. L'amitriptyline ne modifie pas la

RISPERDAL® forme orale – Comparaison RCP du 25.09.2007/RCP du 22.12.2008
RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé et RISPERDAL® 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés pelliculés sécables
RISPERDAL® 1 mg/ml, solution buvable
RISPERDALORO® 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles

RCP Version 25.09.2007	RCP Version 22.12.2008
<p>Risque de diminution des concentrations plasmatiques de la rispéridone et de son métabolite actif et de son efficacité thérapeutique par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.</p> <p>+ Fluoxétine et Paroxétine : Augmentation de la fraction active de la rispéridone par diminution de son métabolisme hépatique par la fluoxétine ou par la paroxétine, avec risque de majoration des effets indésirables.</p> <p><u>Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique de la rispéridone.</u></p> <p><u>Associations à prendre en compte</u> + Antihypertenseurs : Risque d'hypotension, notamment orthostatique majoré (effet additif).</p> <p>+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) : Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).</p> <p>+ Bêta-bloquants (sauf esmolol et sotalol) : Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).</p> <p><u>Autres</u> + Topiramate : Le topiramate diminue faiblement la biodisponibilité de la rispéridone, mais pas celle de la fraction active. Par conséquent, il ne semble pas y avoir d'interaction pharmacocinétique entre ces deux médicaments. Une éventuelle moindre tolérance de l'association devra être prise en compte.</p> <p style="text-align: center;">+ Valproate</p> <p>La rispéridone ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'acide valproïque, et réciproquement.</p>	<p>pharmacocinétique de la rispéridone ou de la fraction antipsychotique active. La cimétidine et la ranitidine augmentent la biodisponibilité de la rispéridone, mais seulement de façon marginale celle de la fraction antipsychotique active. L'érythromycine, un inhibiteur de CYP 3A4, ne modifie pas la pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.</p> <p>L'utilisation concomitante de psychostimulants (par exemple, méthylphénidate) avec RISPERDAL® chez des enfants et des adolescents ne modifient pas la pharmacocinétique et l'efficacité de RISPERDAL®. Voir rubrique 4.4 concernant l'augmentation de la mortalité chez le patient âgé dément traité de façon concomitante par le furosémide.</p> <p>L'utilisation concomitante de RISPERDAL® oral avec la palipéridone n'est pas recommandée car la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et l'association des deux peut entraîner une augmentation de la fraction antipsychotique active.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p style="text-align: center;">Grossesse</p> <p>Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse. Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Les données cliniques, bien que limitées, ne vont pas dans le sens d'une augmentation d'un risque malformatif. Chez le nouveau-né, la rispéridone peut parfois être responsable si elle est poursuivie en fin de grossesse, en particulier à fortes doses, de signes extrapyramidaux (hypertonie, trémulations) et de sédation..</p> <p>En conséquence, et en raison du bénéfice maternel attendu, l'utilisation de la rispéridone est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets précédemment décrits.</p> <p style="text-align: center;">Allaitement</p> <p>Chez l'animal, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait. L'excrétion de la rispéridone dans le lait maternel n'est pas documentée dans l'espèce humaine. En conséquence, les femmes recevant de la rispéridone ne doivent pas allaiter.</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p style="text-align: center;">Grossesse</p> <p>Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la rispéridone chez la femme enceinte. Dans les données après commercialisation, des symptômes extrapyramidaux réversibles ont été observés chez le nouveau-né après administration de rispéridone au cours du dernier trimestre de la grossesse. En conséquence, les nouveaux-nés doivent faire l'objet d'un suivi attentif. La rispéridone n'a pas montré d'effet tératogène au cours des études réalisées chez l'animal mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'espèce humaine est inconnu. En conséquence, RISPERDAL® ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité manifeste. Lorsque l'arrêt est nécessaire au cours de la grossesse, il ne doit pas être réalisé de façon soudaine.</p> <p style="text-align: center;">Allaitement</p> <p>Au cours des études animales, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait. Il a été démontré que la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont également excrétées dans le lait maternel en faibles quantités. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets indésirables chez le nourrisson allaité. En conséquence, les avantages de l'allaitement doivent être évalués au regard des risques potentiels pour l'enfant.</p>
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p>
<p>L'attention des patients, en particulier des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines, est attirée sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.</p>	<p>RISPERDAL® peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines due à des effets potentiels sur le système nerveux et la vision (voir rubrique 4.8). En conséquence, les patients doivent être informés de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce que leur sensibilité individuelle soit connue.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p>
<p>Les effets indésirables observés au cours des traitements par la rispéridone sont :</p>	<p>Les effets indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 10 %) sont : Parkinsonisme, céphalée, et insomnie.</p>

RISPERDAL® forme orale – Comparaison RCP du 25.09.2007/RCP du 22.12.2008
 RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé et RISPERDAL® 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés pelliculés sécables
 RISPERDAL® 1 mg/ml, solution buvable
 RISPERDALORO® 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles

RCP Version 25.09.2007

RCP Version 22.12.2008

Effets communs

- Insomnies, agitation, anxiété, céphalées.

Effets moins communs

- Somnolence, fatigue, sensation d'étourdissement, difficultés de concentration, constipation, dyspepsie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles de la vision, priapisme, troubles de l'érection, troubles de l'éjaculation, difficultés orgasmiques, incontinence urinaire, oedème angioneurotique, rhinite, rash cutané, et autres réactions de nature allergique.
- Symptômes extrapyramidaux (tremblements, rigidité, hypersalivation, bradykinésie, akathisie, dystonie aiguë), généralement d'intensité modérée et réversibles à la réduction de la posologie et/ou, si nécessaire, à l'administration de correcteur anticholinergique.
- Malaises orthostatiques (vertiges, hypotension, tachycardie réflexe) en particulier à des posologies initiales de rispéridone supérieures à celles préconisées (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).
- Augmentation de la prolactinémie, dose-dépendante, pouvant entraîner sur le plan clinique: une galactorrhée, une gynécomastie, des anomalies du cycle menstruel et une aménorrhée.
- Prise de poids (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).
- Oedèmes.
- Augmentation des enzymes hépatiques.
- Leucopénies.
- Intoxication à l'eau, occasionnelle, chez des patients schizophrènes, liée à une polydipsie ou à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.
- Troubles de la régulation thermique, dyskinésie tardive, syndrome malin, convulsions, comme avec les neuroleptiques classiques.
- Des événements cérébro-vasculaires, incluant des accidents vasculaires cérébraux et des accidents ischémiques transitoires, ont été rapportés au cours de traitements par la rispéridone (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précaution particulières d'emploi).
- Très rares cas d'hyperglycémie ou d'exacerbation d'un diabète préexistant (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).
- Des cas d'adénomes hypophysaires bénins ont été rapportés après commercialisation chez des patients traités par rispéridone.

Effets indésirables rencontrés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte :

- Neurologiques et psychiques : somnolence.

Lors d'essais cliniques, l'incidence des gynécomasties (chez le garçon) et des troubles menstruels a été plus élevée que celle observée chez l'adulte. Cette différence pourrait être liée aux processus normaux de développement et de maturation sexuelle.

Les EI suivants sont tous les EI rapportés au cours des essais cliniques et après commercialisation. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/1000), et très rare (<1/10000), et inconnu (ne peut être estimée à partir des données disponibles des essais cliniques). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables par système organe et fréquence

Investigations

Fréquent : Augmentation de la prolactine sérique^a, prise de poids.

Peu fréquent : Allongement du QT sur l'électrocardiogramme, électrocardiogramme anormal, augmentation de la glycémie, augmentation des transaminases, diminution du nombre de globules blancs, augmentation de la température corporelle, augmentation du nombre des éosinophiles, diminution de l'hémoglobine, augmentation de la créatine phosphokinase sérique.

Rare : Diminution de la température corporelle.

Affections cardiaques

Fréquent : Tachycardie.

Peu fréquent : Bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche, fibrillation auriculaire, bradycardie sinusale, palpitations.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : Anémie, thrombocytopénie.

Rare : Granulopénie.

Inconnu : Agranulocytose.

Affections du système nerveux

Très fréquent : Parkinsonisme^b, céphalée.

Fréquent : Akathisie^b, sensations de vertige, tremblement^b, dystonie^b, somnolence, sédation, léthargie, dyskinésie^b.

Peu fréquent : Absence de réponse aux stimuli, perte de conscience, syncope, diminution de l'état de conscience, accident cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, dysarthrie, trouble de l'attention, hypersomnie, vertige orthostatique, trouble de l'équilibre, dyskinésie tardive, trouble de l'élocution, trouble de la coordination, hypoesthésie.

Rare : Syndrome malin des neuroleptiques, coma diabétique, trouble cérébrovasculaire, ischémie cérébrale, trouble de la motricité.

Affections oculaires

Fréquent : Vision trouble.

Peu fréquent : Conjonctivite, hyperémie oculaire, écoulement oculaire, oedème oculaire, sécheresse oculaire, larmoiement accru, photophobie.

Rare : Diminution de l'acuité visuelle, révulsion oculaire, glaucome.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Otalgie, acouphènes.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, douleur pharyngolaryngée.

Peu fréquent : Sifflement, pneumonie d'inhalation, congestion pulmonaire, troubles respiratoires, râles, obstructions des voies respiratoires, dysphonie.

Rare : Syndrome d'apnées du sommeil, hyperventilation.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Vomissement, diarrhée, constipation, nausée, douleur abdominale, dyspepsie, sécheresse buccale, gêne gastrique.

Peu fréquent : Dysphagie, gastrite, incontinence fécale, fécalome.

Rare : Obstruction intestinale, pancréatite, gonflement des lèvres, chéilite.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Énurésie.

Peu fréquent : Dysurie, incontinence urinaire, pollakiurie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Éruption, erythème.

Peu fréquent : (Edème angioneurotique, lésion cutanée, affection cutanée, prurit, acné, décoloration de la peau, alopecie, dermatite séborrhéique, sécheresse cutanée).

Rare : Pellicules.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Arthralgie, douleur dorsale, douleur des extrémités.

Peu fréquent : Faiblesse musculaire, myalgie, douleur cervicale, gonflement des articulations, posture anormale, raideur articulaire, douleur musculo-squelettique thoracique.

Rare : Rhabdomyolyse.

Affections endocriniennes

Rare : Sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

RISPERDAL® forme orale – Comparaison RCP du 25.09.2007/RCP du 22.12.2008
RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé et RISPERDAL® 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés pelliculés sécables
RISPERDAL® 1 mg/ml, solution buvable
RISPERDALORO® 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles

RCP Version 25.09.2007

RCP Version 22.12.2008

Fréquent : Augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit.
Peu fréquent : Anorexie, polydipsie.
Rare : Diabète acidocétosique.
Inconnue : Intoxication à l'eau.

Infections et infestations
Fréquent : Pneumonie, grippe, bronchite, infection des voies respiratoires hautes, infection urinaire.
Peu fréquent : Sinusite, infection virale, infection auriculaire, angine, cellulite, otite moyenne, infection oculaire, infection localisée, acarodermatite, infection des voies respiratoires, cystite, onychomycose.
Rare : Otite moyenne chronique.

Affections vasculaires
Peu fréquent : Hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquent : pyrexie, fatigue, oedème périphérique, asthénie, douleur thoracique.
Peu fréquent : Œdème du visage, trouble de la marche, sensation anormale, lenteur, syndrome pseudo-grippal, soif, gêne thoracique, frissons.
Rare : Œdème généralisé, hypothermie, syndrome de sevrage, froideur des extrémités.

Affections du système immunitaire
Peu fréquent : Hypersensibilité.
Rare : Hypersensibilité au produit.
Inconnue : Réaction anaphylactique.

Affections hépatobiliaires
Rare : Ictère.

Affections des organes de reproduction et du sein
Peu fréquent : Aménorrhée, dysfonctionnement sexuel, dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, galactorrhée, gynécomastie, trouble menstruel, écoulement vaginal.
Inconnue : Priapisme.

Affection psychiatriques
Très fréquent : Insomnie.
Fréquent : Anxiété, agitation, trouble du sommeil.
Peu fréquent : État confusionnel, manie, diminution de la libido, apathie, nervosité.
Rare : Anorgasmie, diminution de l'affect.

^a L'hyperprolactinémie peut dans certains cas entraîner une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une galactorrhée.

^b Un trouble extrapyramidal peut inclure : parkinsonisme, (hypersécrétion salivaire, rigidité musculo-squelettique, parkinsonisme, salivation, (phénomène de) roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, aspect figé du visage, contraction musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne, et réflexe palpébral anormal), akathisie (akathisie, impatiences, hyperkinésie, et syndrome des jambes sans repos), tremblement, dyskinésie (dyskinésie, spasme musculaire, choréathétose, athétose, et myoclonie), dystonie.

La dystonie inclut dystonie, spasme musculaire, hypertonie, torticolis, spasmes musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, réulsion oculaire, paralysie de la langue, spasme du visage, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurthotonus, spasme de la langue, et trismus.
Le tremblement inclut tremblement et tremblement parkinsonien de repos. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes sont inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.
La liste suivante correspond à des effets indésirables (EIs) supplémentaires associés à la rispéridone qui ont été identifiés comme des EIs au cours des essais cliniques réalisés avec la forme injectable de rispéridone à action prolongée (RISPERDALCONSTA® LP) mais qui n'ont pas été rapportés au cours des essais cliniques évaluant RISPERDAL® oral. Ce tableau exclut les EIs associés spécifiquement à la forme ou à la voie d'administration injectable de RISPERDALCONSTA® LP.

Autres effets indésirables rapportés avec RISPERDALCONSTA® LP mais non rapportés avec RISPERDAL® oral, par système organe :

Investigations
Perte de poids, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques.

Affections cardiaques
Bradycardie.

Affections hématologiques et du système lymphatique
Neutropénie.

Affections du système nerveux

RISPERDAL® forme orale – Comparaison RCP du 25.09.2007/RCP du 22.12.2008
 RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé et RISPERDAL® 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés pelliculés sécables
 RISPERDAL® 1 mg/ml, solution buvable
 RISPERDALORO® 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles

RCP Version 25.09.2007

RCP Version 22.12.2008

Paresthésie, convulsions.
Affections oculaires
 Blépharospasme.
Affections de l'oreille et du labyrinthe
 Vertige.
Affections gastro-intestinales
 Douleur dentaire, spasme de la langue.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
 Eczéma.
Affections musculo-squelettiques et systémiques
 Douleur glutéale.
Infections et infestations
 Infection des voies respiratoires basses, infection, gastro-entérite, abcès sous-cutané.
Lésions et intoxications
 Chute.
Affections vasculaires
 Hypertension.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration
 Douleur.
Affections psychiatriques
 Dépression.
Effets de classe
 Comme pour d'autres antipsychotiques, de très rares cas d'allongement du QT ont été rapportés après commercialisation avec la rispéridone. Les autres effets cardiaques de classe rapportés avec les antipsychotiques qui allongent l'intervalle QT incluent arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite, arrêt cardiaque et torsade de pointes.
Prise de poids
 Les pourcentages de patients adultes schizophrènes traités par RISPERDAL® et placebo et atteignant le critère de prise de poids $\geq 7\%$ ont été comparés dans une analyse poolée d'essais contrôlés *versus* placebo d'une durée de 6 à 8 semaines, montrant une incidence significativement plus élevée de prise de poids dans le groupe RISPERDAL® (18 %) comparé au placebo (9 %). Dans un pool d'études cliniques contrôlées *versus* placebo d'une durée de 3 semaines chez des adultes présentant un accès maniaque aigu, l'incidence de prise de poids $\geq 7\%$ en fin d'étude était comparable dans les groupes RISPERDAL® (2,5 %) et placebo (2,4 %), et était légèrement supérieure dans le groupe contrôle actif (3,5 %).
 Dans une population d'enfants et d'adolescents présentant des troubles des conduites et d'autres troubles de comportement perturbateur, dans les études long terme, la prise de poids était en moyenne de 7,3 kg après 12 mois de traitement. Le gain de poids attendu pour des enfants normaux de 5-12 ans est de 3 à 5 kg par an. Entre 12-16 ans, une prise de poids de l'ordre de 3 à 5 kg par an est maintenue chez les filles, alors que les garçons prennent environ 5 kg par an.
Information complémentaire sur des populations particulières
 Les effets indésirables qui ont été rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients âgés déments ou chez les patients pédiatriques que dans la population adulte sont décrits ci-dessous :
Patients âgés déments
 Les accidents ischémiques transitoires et les accidents vasculaires cérébraux sont des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques avec une fréquence de respectivement de 1,4 % et 1,5 %, chez les patients âgés déments. Les effets indésirables suivants ont également été rapportés avec une fréquence $\geq 5\%$ chez les patients âgés déments et avec une fréquence au moins double de la fréquence observée dans d'autres populations adultes : infection urinaire, œdème périphérique, léthargie, et toux.
Patients pédiatriques
 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 double de la fréquence observée dans les essais cliniques réalisés chez des adultes : somnolence/sédation, fatigue, céphalée, augmentation de l'appétit, vomissement, infections respiratoires hautes, congestion nasale, douleurs abdominales, sensation de vertige, toux, pyrexie, tremblement, diarrhée, et énurésie.

4.9. Surdosage

Les cas qui ont été rapportés résultaient généralement d'une augmentation des effets pharmacologiques du médicament se traduisant sur le plan clinique par : somnolence, sédation, tachycardie, hypotension et symptômes extrapyramidaux.
 Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés au cours de surdosages.
 Surveillance cardiaque continue (risque d'allongement de QT) qui sera poursuivie jusqu'au rétablissement du patient.
 Il n'existe pas d'antidote spécifique connue à la rispéridone. En cas de surdosage aigu, l'implication d'autres médicaments doit être recherchée et des mesures appropriées doivent être mises en oeuvre :

4.9. Surdosage

Symptômes
 En général, les signes et symptômes rapportés sont ceux résultant d'une exacerbation des effets pharmacologiques connus de la rispéridone. Ils incluent somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, et symptômes extrapyramidaux. Au cours de surdosages, un allongement de l'intervalle QT et des convulsions ont été rapportés. Des torsades de pointes ont été rapportés dans le cadre de surdosage associant RISPERDAL et la paroxétine.
 En cas de surdosage aigu, l'implication possible de plusieurs médicaments doit être prise en compte.

RISPERDAL® forme orale – Comparaison RCP du 25.09.2007/RCP du 22.12.2008
 RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé et RISPERDAL® 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés pelliculés sécables
 RISPERDAL® 1 mg/ml, solution buvable
 RISPERDALORO® 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles

RCP Version 25.09.2007

RCP Version 22.12.2008

- Établir et maintenir l'accès aux voies aériennes supérieures, assurer une oxygénation et une ventilation adéquates.
- La pratique d'un lavage gastrique (après intubation, si le patient est inconscient) et l'administration de charbon activé associé à un laxatif doivent être envisagées.
- La surveillance cardiovasculaire doit commencer immédiatement et doit inclure une surveillance électrocardiographique en continu afin de détecter l'apparition de troubles du rythme à type d'arythmies.
- L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités par administration I.V. de solutés de remplissage et/ou d'agents sympathomimétiques.

En cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un traitement anticholinergique doit être administré.

Traitement

Établir et maintenir l'accès aux voies aériennes supérieures et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Un lavage gastrique (après intubation, si le patient est inconscient) et l'administration de charbon activé ainsi qu'un laxatif doivent être envisagés uniquement lorsque la prise du médicament est intervenue moins d'une heure avant. La surveillance cardiovasculaire doit commencer immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique en continu pour détecter d'éventuelles arythmies.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à RISPERDAL®. Des mesures appropriées de maintien des fonctions vitales doivent donc être mises en oeuvre. L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles que l'administration de solutés de remplissage et/ou d'agents sympathomimétiques. En cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un médicament anticholinergique doit être administré. Une supervision et un suivi médical rapprochés doivent être poursuivis jusqu'au rétablissement du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIPSYCHOTIQUES
(N : système nerveux central).
Code ATC : N05AX08

La rispéridone est un antipsychotique neuroleptique appartenant à la classe chimique des dérivés benzisoxazoles.

La rispéridone est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ et dopaminergiques D₂.

La substance se lie également aux récepteurs α₁-adrénergiques et, à un moindre degré, aux récepteurs histaminergiques-H₁ et α₂-adrénergiques. Elle ne présente pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques.

Le profil pharmacodynamique de la rispéridone diffère de celui des neuroleptiques classiques par une capacité moins marquée à diminuer l'activité motrice et à induire la catalepsie chez les animaux.

En clinique, la rispéridone améliore les symptômes positifs et négatifs de la psychose schizophrénique, avec de rares effets secondaires extrapyramidaux.

Classe pharmacothérapeutique : Autres antipsychotiques, code ATC : N05AX08.

Mécanisme d'action

La rispéridone est un antagoniste monoaminergique sélectif possédant des propriétés uniques. Elle a une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ et dopaminergiques D₂. La rispéridone se lie également aux récepteurs alpha₁-adrénergiques et, à un moindre degré, aux récepteurs histaminergiques H₁ et alpha₂-adrénergiques. La rispéridone n'a pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques. Bien que la rispéridone soit un puissant antagoniste D₂, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle diminue moins la motricité et entraîne moins de catalepsie que les neuroleptiques conventionnels. L'équilibre entre l'antagonisme sérotoninergique et l'antagonisme dopaminergique peut diminuer la susceptibilité aux effets extrapyramidaux et élargit l'effet thérapeutique aux symptômes négatifs et affectifs de la schizophrénie.

Effets pharmacodynamiques

Schizophrénie

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement de courte durée de la schizophrénie a été établie dans 4 études, d'une durée de 4 à 8 semaines, dans lesquelles 2500 patients répondant aux critères de schizophrénie du DSM-IV ont été inclus. Dans une étude de 6 semaines, contrôlée *versus* placebo comprenant une adaptation posologique jusqu'à des doses de 10 mg/jour administrées 2 fois par jour, la rispéridone était supérieure au placebo sur le score total à la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Dans une étude de 8 semaines, contrôlée *versus* placebo portant sur 4 doses fixes de rispéridone (2, 6, 10, et 16 mg/jour, administrées 2 fois par jour), les 4 groupes rispéridone ont été supérieurs au placebo sur le score total de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Dans une étude de 8 semaines, comparant 5 doses fixes de rispéridone (1, 4, 8, 12, et 16 mg/jour, administrées 2 fois par jour), les groupes rispéridone 4, 8 et, 16 mg/jour étaient supérieurs au groupe rispéridone 1 mg/jour sur le score total PANSS. Dans une étude de 4 semaines contrôlée *versus* placebo comparant deux doses fixes de rispéridone (4 et 8 mg/jour administrées une fois par jour), les deux groupes rispéridone étaient supérieurs au placebo sur plusieurs items de la PANSS, incluant le score total PANSS et un critère de réponse (> 20 % de diminution du score total PANSS). Dans une étude à long terme, les patients ambulatoires répondant majoritairement aux critères de schizophrénie du DSM-IV et qui avaient été cliniquement stables pendant au moins 4 semaines sous un médicament antipsychotique ont été traités après randomisation par la rispéridone 2 à 8 mg/jour ou à l'halopéridol pendant 1 à 2 ans pour évaluer les rechutes. Les patients recevant de la rispéridone ont présenté un délai avant rechute significativement plus long pendant cette période de temps que ceux recevant de l'halopéridol.

Episodes maniaques associés aux troubles bipolaires

L'efficacité de la rispéridone en monothérapie dans le traitement en aigu des épisodes maniaques associés au trouble bipolaire de type I a été démontrée dans 3 études en double aveugle, en monothérapie, contrôlées *versus* placebo portant sur environ 820 patients présentant un trouble bipolaire de type I, selon les critères du DSM-IV.

Dans ces 3 études, la rispéridone 1 à 6 mg/jour (dose initiale de 3 mg dans deux études et de 2 mg dans une étude) a été significativement supérieure au placebo sur le critère primaire d'évaluation préalablement défini, c'est-à-dire la variation du score total de l'échelle de la Young Mania Rating Scale (YMRS) à 3 semaines par rapport à la valeur initiale.

Les résultats sur les critères secondaires d'efficacité étaient généralement cohérents avec les résultats sur le critère primaire. Le pourcentage de patients présentant une diminution ≥ 50 % du score total à la YMRS à 3 semaines par rapport au score initial était significativement plus élevé pour la rispéridone que pour le placebo. Une des 3 études comportait un bras halopéridol et une phase d'entretien en double aveugle de 9 semaines. L'efficacité a été maintenue pendant la phase

RISPERDAL® forme orale – Comparaison RCP du 25.09.2007/RCP du 22.12.2008
 RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé et RISPERDAL® 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés pelliculés sécables
 RISPERDAL® 1 mg/ml, solution buvable
 RISPERDALORO® 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles

RCP Version 25.09.2007

RCP Version 22.12.2008

d'entretien de 9 semaines en double aveugle. La variation du score total YMRS par rapport à la valeur initiale a montré une amélioration continue et a été comparable entre la rispéridone et l'halopéridol à la semaine 12.

L'efficacité de la rispéridone associée aux thymorégulateurs a été démontrée dans le traitement de l'accès maniaque dans une des deux études de 3 semaines en double aveugle chez environ 300 patients répondant aux critères de trouble bipolaire de type I du DSM-IV. Dans une étude de 3 semaines, la rispéridone à la dose de 1 à 6 mg/jour (dose initiale 2 mg/jour), associée au lithium ou au valproate a été supérieure au lithium ou au valproate seuls en fin d'étude sur le critère primaire pré-défini, c'est-à-dire la variation du score total YMRS par rapport à la ligne de base à la 3^{ème} semaine. Dans une seconde étude de 3 semaines, la rispéridone à la dose de 1 à 6 mg/jour (dose initiale 2 mg/jour), associée au lithium, au valproate ou à la carbamazépine, n'a pas été supérieure au lithium, au valproate ou à la carbamazépine seuls dans la réduction du score total YMRS. Une explication possible de l'échec de cette étude a été l'induction par la carbamazépine de la clairance de la rispéridone et de la 9-hydroxy-rispéridone résultant de des taux sub-thérapeutiques de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone. En excluant le groupe carbamazépine de l'analyse post-hoc, la rispéridone associée au lithium ou au valproate était supérieure au lithium ou valproate seuls sur la réduction du score total de la YMRS.

Aggressivité persistante dans la démence

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement des symptômes psycho-comportementaux de la démence (SCPD), qui inclut des troubles comportementaux tels que agressivité, agitation, psychose, déambulation et troubles affectifs a été démontrée dans 3 études, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo chez 1150 patients âgés avec une démence modérée à sévère. Une étude a été réalisée à doses fixes de 0,5, 1, et 2 mg/jour. Deux études à doses flexibles incluant 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 à un moindre degré de l'agitation et de la psychose chez des patients âgés déments (tels que mesurée par la Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale BEHAVE-AD [BEHAVE-AD] et au Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). L'effet thérapeutique de la rispéridone était indépendant du score du Mini-Mental State Examination (MMSE) (et par conséquent de la sévérité de la démence) ; des propriétés sédatives de la rispéridone ; de la présence ou de l'absence de psychose ; et du type de démence, Maladie d'Alzheimer, démence vasculaire, ou mixte (voir également rubrique 4.4).

Trouble des conduites

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La rispéridone est complètement absorbée après administration orale. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 2 heures. Son absorption n'est pas influencée par la prise de nourriture. Le produit peut être indifféremment administré en dehors ou au cours des repas.

La rispéridone est métabolisée par le cytochrome P450 2D6 en 9-OH rispéridone, dont l'activité pharmacologique est similaire à celle de la rispéridone.
 L'ensemble rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone constitue la fraction active. La rispéridone est également métabolisée par N-déalkylation.

Après administration orale chez des patients psychotiques, la rispéridone est éliminée avec une demi-vie d'élimination d'environ 3 heures. La demi-vie d'élimination de la 9-hydroxy-rispéridone et de la fraction active est de 24 heures.

L'état d'équilibre de la rispéridone est atteint en 1 jour chez la plupart des patients. L'état d'équilibre de la 9-hydroxy-rispéridone est atteint après 4 à 5 jours de traitement. Dans la zone thérapeutique, les concentrations de la rispéridone augmentent proportionnellement avec la dose car la cinétique est linéaire.

La rispéridone se distribue rapidement dans tout l'organisme et son volume de distribution est de 1 à 2 l/kg. Dans le plasma, la rispéridone est liée à l'albumine et à l' α_1 -glycoprotéine. La liaison aux protéines plasmatiques est de 88 % pour la rispéridone et de 77 % pour la 9-hydroxy-rispéridone.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

RISPERDALORO® comprimé orodispersible et RISPERDAL® solution buvable sont bioéquivalents à RISPERDAL® comprimé pelliculé sécable.

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

Absorption

La rispéridone est complètement absorbée après administration orale, atteignant le pic des concentrations plasmatiques en 1 à 2 heures. La biodisponibilité orale absolue de la rispéridone est de 70 % (CV=25%).

La biodisponibilité relative de la rispéridone à partir du comprimé est de 94 % (CV = 10 %) comparé à une solution. L'absorption n'est pas modifiée par la nourriture et en conséquence la rispéridone peut être prise avec ou en dehors des repas. L'état d'équilibre de la rispéridone est atteint en 1 jour chez la majorité des patients. L'état d'équilibre de la 9-hydroxy-rispéridone est atteint 4-5 jours après administration.

Distribution

La rispéridone se distribue rapidement. Le volume de distribution est de 1-2 l/kg. Dans le plasma, la rispéridone est liée à l'albumine et à l' α_1 -glycoprotéine. La liaison aux protéines plasmatiques de la rispéridone est de 90 %, celle de la 9-hydroxy-rispéridone de 77 %.

RISPERDAL® forme orale – Comparaison RCP du 25.09.2007/RCP du 22.12.2008
RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé et RISPERDAL® 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés pelliculés sécables
RISPERDAL® 1 mg/ml, solution buvable
RISPERDALORO® 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles

RCP Version 25.09.2007

RCP Version 22.12.2008

Une semaine après administration, la rispéridone est excrétée à 70 % dans les urines et à 14 % dans les fèces. Dans l'urine, la rispéridone plus la 9-hydroxy-rispéridone représentent 35 à 45 % de la dose administrée. La fraction restante est éliminée sous forme de métabolites inactifs.

Patient insuffisant rénal : Une étude en dose unique réalisée chez des patients insuffisants rénaux modérés et sévères a montré une réduction d'environ 60 % de la clairance et un doublement de l'exposition systémique.

Patient insuffisant hépatique : Les données disponibles chez les patients insuffisants hépatiques sont limitées. Toutefois, une étude en prise unique réalisée chez 7 patients n'a pas montré de modification significative de l'exposition systémique.

Patients âgés : Une étude en prise unique a montré une réduction d'environ 30 % de la clairance et une augmentation d'environ 50 % de l'exposition systémique.

Biotransformation et Elimination

La rispéridone est métabolisée par le CYP 2D6 en 9-hydroxy-rispéridone, dont l'activité pharmacologique est similaire à celle de la rispéridone. L'ensemble rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone constitue la fraction antipsychotique active. Le CYP 2D6 est soumis au polymorphisme génétique. Les métaboliseurs rapides du CYP 2D6 métabolisent rapidement la rispéridone en 9-hydroxy-rispéridone, alors que les métaboliseurs lents du CYP 2D6 la métabolise beaucoup plus lentement. Bien que les métaboliseurs rapides aient des concentrations plus faibles en rispéridone et plus élevées en 9-hydroxy-rispéridone que les métaboliseurs lents, la pharmacocinétique de l'ensemble rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone (c'est-à-dire de la fraction antipsychotique active), après administrations uniques et répétées, est similaire chez les métaboliseurs rapides et lents du CYP 2D6.

Une autre voie métabolique de la rispéridone est la N-déalkylation. Les études *in vitro* sur microsomes de foies humains ont montré que la rispéridone à des concentrations plasmatiques cliniquement significatives n'inhibe pas de manière substantielle le métabolisme des médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, incluant le CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4, et CYP 3A5. Une semaine après administration, 70 % de la dose est excrétée dans les urines et 14 % dans les fèces. Dans les urines, la rispéridone plus la 9-hydroxy-rispéridone représentent 35-45 % de la dose. Le reste correspond à des métabolites inactifs. Après administration orale à des patients psychotiques, la rispéridone est éliminée avec une demi-vie d'environ 3 heures. La demi-vie d'élimination de la 9-hydroxy-rispéridone et de la fraction antipsychotique active est de 24 heures.

Linéarité

Les concentrations plasmatiques de la rispéridone sont dose-proportionnelles dans la gamme des doses thérapeutiques.

Sujet âgé, insuffisant hépatique et insuffisant rénal

Une étude à dose unique a montré des concentrations plasmatiques actives plus élevées en moyenne de 43 %, une demi-vie plus longue de 38 % et une diminution de 30 % de la clairance de la fraction antipsychotique active chez le sujet âgé. Des concentrations plus élevées de la fraction antipsychotique active et une diminution de la clairance de la fraction antipsychotique active de 60 % ont été observées chez le patient insuffisant rénal. Les concentrations plasmatiques de rispéridone sont inchangées chez le patient insuffisant hépatique, mais la fraction libre moyenne de la rispéridone dans le plasma est augmentée d'environ 35 %.

Patients pédiatriques

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

Sexe, origine ethnique et tabagisme

Une analyse de pharmacocinétique de population a révélé l'absence d'effet apparent du sexe, de l'origine ethnique ou du tabagisme sur la pharmacocinétique de la fraction antipsychotique active.

5.3. Données de sécurité préclinique

Une stimulation de la glande mammaire par la prolactine, des modifications du tractus génital chez les mâles et les femelles et des effets sur le système nerveux central liés à l'activité pharmacodynamique de la rispéridone sont les principaux effets observés au cours des études de toxicité dose répétée chez le rat et le chien (jusqu'à 12 mois d'administration par voie intramusculaire ou orale).

L'injection de rispéridone pendant 12 à 24 mois chez des rats a produit une ostéodystrophie à la dose de 40 mg/kg/2 semaines, correspondant à 2 fois l'exposition (basée sur l'ASC) à la dose maximale recommandée chez l'homme. Aucune ostéodystrophie n'a été observée chez le chien recevant des injections de rispéridone pendant 12 mois à une dose allant jusqu'à 20 mg/kg/2 semaines, correspondant à une exposition (basée sur l'ASC) allant jusqu'à 14 fois la dose maximale recommandée chez l'homme.

Aucun potentiel mutagène n'a été mis en évidence.

Une augmentation, médiée par la prolactine, de l'incidence des tumeurs du pancréas endocrine, de l'hypophyse et de la surrénale a été observée au cours d'une étude de cancérogenèse chez le rat Wistar Hannover (doses de 5 et 40 mg/kg toutes les 2 semaines) à la dose de 40 mg/kg tandis que des tumeurs de la glande mammaire ont été observées dès la dose de 5 mg/kg. Des adénomes des tubules rénaux ont également été observés à la dose de 40 mg/kg.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité (sub)chronique, dans lesquelles l'administration a débuté chez des rats et des chiens sexuellement immatures, des effets dose-dépendants ont été observés au niveau du tractus génital des mâles et des femelles et des glandes mammaires. Ces effets sont liés à une augmentation de la prolactine, résultant d'un blocage par la rispéridone de l'activité des récepteurs dopaminergiques-D₂. De plus, les études sur culture de tissus suggèrent que la croissance cellulaire pourrait être stimulée par la prolactine dans les tumeurs du sein chez l'Homme. La rispéridone n'est pas tératogène chez le rat et le lapin.

Au cours des études de reproduction réalisées chez le rat avec la rispéridone, des effets indésirables ont été observés sur le comportement lors de l'accouplement des parents et sur le poids de naissance et la survie de la progéniture. Chez les rats, une exposition 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 délétères sur les capacités de développement moteur et d'apprentissage de la progéniture. La rispéridone ne s'est pas révélée génotoxique sur une batterie de tests.

Dans les études de cancérogenèse orale réalisées avec la rispéridone chez le rat et chez la souris, il a été observé une augmentation de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris) et des adénomes du pancréas endocrine (rat), et de la glande mammaire (chez les deux espèces). Ces tumeurs peuvent être dues à un antagonisme D₂ prolongé et à une hyperprolactinémie. La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en terme de risque pour l'espèce humaine est

RISPERDAL® forme orale – Comparaison RCP du 25.09.2007/RCP du 22.12.2008
RISPERDAL® 0,50 mg, comprimé pelliculé et RISPERDAL® 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés pelliculés sécables
RISPERDAL® 1 mg/ml, solution buvable
RISPERDALORO® 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimés orodispersibles

RCP Version 25.09.2007

Ces adénomes n'ont pas été retrouvés dans les études de cancérogenèse après administration orale chez le rat Wistar Wiga et la souris Swiss. Aucun effet rénal n'a été mis en évidence chez le chien après administration à dose répétée. La signification des tumeurs rénales et des tumeurs médiées par la prolactine est inconnue en terme de risque pour l'homme.

RCP Version 22.12.2008

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.

RISPERDALCONSTA® LP – Comparaison RCP du 31.03.2008 / RCP du 22.12.08 25 mg/2 ml, 37,50 mg/2 ml et 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie	
RCP version du 31.03.2008	RCP version du 22.12.08
4. DONNEES CLINIQUES	4.DONNEES CLINIQUES
Indications thérapeutiques	4.1.Indications thérapeutiques
Traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques en relais d'un traitement antipsychotique par rispéridone par voie orale.	RISPERDALCONSTA® LP est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux.
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2.Posologie et mode d'administration
<p>Réservé à l'adulte. RISPERDALCONSTA® L.P. n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 15 ans.</p> <p>RISPERDALCONSTA® L.P. sera utilisé uniquement en relais d'un traitement antipsychotique par rispéridone, par voie orale.</p> <p>Compte tenu de l'existence d'une période de latence de 3 semaines pour l'effet clinique après la première injection de RISPERDALCONSTA® L.P. (voir rubrique 5.2. Propriétés pharmacocinétiques), l'administration de la rispéridone par voie orale doit être poursuivie pendant les 3 à 4 premières semaines de traitement par RISPERDALCONSTA® L.P. à la posologie efficace utilisée avant l'initiation de RISPERDALCONSTA® L.P.</p> <p>RISPERDALCONSTA® L.P. doit être administré toutes les 2 semaines par injection intramusculaire profonde dans le muscle fessier à l'aide de l'aiguille sécurisée (aiguille NEEDLE-PRO®) fournie dans le conditionnement. Les injections se feront alternativement dans chaque muscle fessier. Ne pas administrer par voie intraveineuse.</p> <p><i>Instructions pour la manipulation : voir rubrique 6.6.</i></p> <p>Pour établir la posologie initiale, se référer au tableau d'équivalence posologique entre la rispéridone par voie orale et la forme à libération prolongée ci-dessous. La posologie habituelle est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les 2 semaines. En fonction de la dose orale de rispéridone reçue avant initiation du traitement, certains patients peuvent bénéficier de doses plus élevées de 37,5 mg ou 50 mg (voir Tableau d'équivalence posologique). La posologie maximale de RISPERDALCONSTA® L.P. ne doit pas dépasser 50 mg toutes les 2 semaines.</p> <p>Le passage au RISPERDALCONSTA® L.P. n'est pas recommandé pour les patients sous rispéridone voie orale à des posologies supérieures à 6 mg en raison de données insuffisantes pour ce groupe de patients dans les études cliniques.</p>	<p>Posologie Adultes : Dose initiale :</p> <p>Pour la majorité des patients la dose recommandée est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les deux semaines. Chez les patients traités par une dose fixe de rispéridone orale depuis deux semaines ou plus, le schéma de conversion suivant doit être pris en compte. Les patients traités par une dose inférieure ou égale à 4 mg de rispéridone orale doivent recevoir RISPERDALCONSTA® LP 25 mg, chez les patients traités par des doses orales plus élevées la dose plus élevée de RISPERDALCONSTA® LP 37,5 mg doit être envisagée.</p> <p>Lorsque les patients ne sont pas actuellement sous traitement par la rispéridone orale, la posologie du pré-traitement oral doit être prise en compte dans le choix de la dose initiale I.M. La dose initiale recommandée est de 25 mg de RISPERDALCONSTA® LP toutes les deux semaines. Pour les patients recevant des doses plus élevées de l'antipsychotique oral en cours, la dose plus élevée de RISPERDALCONSTA® LP 37,5 mg doit être envisagée.</p> <p>Une couverture antipsychotique suffisante par la rispéridone orale ou le traitement antipsychotique antérieur doit être assurée du fait d'un délai de latence de 3 semaines après la première injection de RISPERDALCONSTA® LP (voir rubrique 5.2).</p> <p>RISPERDALCONSTA® LP ne doit pas être utilisé dans les exacerbations aiguës de la schizophrénie sans assurer une couverture antipsychotique suffisante par la rispéridone orale ou l'antipsychotique antérieur pendant la période de latence de 3 semaines suivant la première injection de RISPERDALCONSTA® LP.</p> <p>Dose d'entretien :</p> <p>Pour la majorité des patients la dose recommandée est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les deux semaines. Certains patients peuvent bénéficier des doses plus élevées de 37,5 mg ou 50 mg. Un ajustement posologique à une dose supérieure ne doit pas être réalisé plus fréquemment que toutes les 4 semaines. L'effet de cette augmentation de dose ne doit pas être attendu avant un délai de 3 semaines après la première injection à la dose plus élevée. Aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé à la dose de 75 mg dans les essais cliniques. Des doses supérieures à 50 mg toutes les deux semaines ne sont pas recommandées.</p> <p>Sujets âgés</p> <p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La dose recommandée est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les deux semaines. Lorsque les patients ne sont pas actuellement traités par la rispéridone orale, la dose recommandée est de 25 mg de RISPERDALCONSTA® LP toutes les deux semaines. Pour les patients recevant une dose fixe de rispéridone orale depuis deux semaines ou plus, le schéma de conversion suivant doit être pris en compte. Les patients traités par une dose inférieure ou égale à 4 mg de rispéridone orale doivent recevoir RISPERDALCONSTA® LP 25 mg, les patients traités par des doses orales plus élevées la dose plus élevée de RISPERDALCONSTA® LP 37,5 mg doit être envisagée.</p>

RISPERDALCONSTA® LP – Comparaison RCP du 31.03.2008 / RCP du 22.12.08	
25 mg/2 ml, 37,50 mg/2 ml et 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie	RCP version du 22.12.08
RCP version du 31.03.2008	RCP version du 22.12.08
<p>La posologie initiale de RISPERDALCONSTA® L.P. sera réévaluée après 4 semaines de traitement effectif et éventuellement augmentée. Il existe un délai de 3 semaines entre la modification posologique et l'effet clinique. En cas de réponse clinique insuffisante, 4 semaines après cette modification, la posologie pourra être augmentée une nouvelle fois. La posologie maximale de RISPERDALCONSTA® L.P. est de 50 mg toutes les 2 semaines.</p> <p>Après les 3 à 4 premières semaines de traitement par RISPERDALCONSTA® L.P., le traitement par la rispéridone orale sera arrêté.</p> <p>En l'absence de données suffisantes de sécurité d'emploi, chez le sujet âgé, le sujet atteint d'insuffisance hépatique ou rénale, cette forme à libération prolongée de la rispéridone n'est pas recommandée.</p>	<p>Une couverture antipsychotique suffisante doit être assurée pendant la période de latence de 3 semaines après la première injection de RISPERDALCONSTA® LP (voir rubrique 5.2). Les données cliniques avec RISPERDALCONSTA® LP sont limitées chez les sujets âgés. RISPERDALCONSTA LP sera utilisé avec prudence chez les sujets âgés.</p> <p><u>Insuffisance hépatique et Insuffisance rénale</u> RISPERDALCONSTA LP n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.</p> <p>En cas de nécessité de traitement par RISPERDALCONSTA® LP chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux, une dose initiale de 0,5 mg deux fois par jour de rispéridone orale est recommandée pendant la première semaine. La deuxième semaine 1 mg deux fois par jour ou 2 mg une fois par jour peuvent être administrés. Lorsqu'une dose orale journalière totale d'au moins 2 mg est bien tolérée, une injection de 25 mg de RISPERDALCONSTA® LP peut être administrée toutes les 2 semaines.</p> <p>Une couverture antipsychotique suffisante doit être assurée pendant la période de latence de 3 semaines après la première injection de RISPERDALCONSTA® LP (voir rubrique 5.2).</p> <p><u>Usage pédiatrique :</u> RISPERDALCONSTA® LP n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en l'absence de données de sécurité d'emploi et d'efficacité</p> <p><u>Mode d'administration</u> RISPERDALCONSTA® LP doit être administré toutes les 2 semaines par injection intramusculaire profonde dans le muscle fessier à l'aide de l'aiguille sécurisée fournie dans le conditionnement. Les injections se feront alternativement dans chaque muscle fessier. Ne pas administrer par voie intraveineuse (voir rubrique 4.4 et rubrique 6.6). Pour les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination de RISPERDALCONSTA® LP, voir rubrique 6.6.</p>
Contre-indications	4.3. Contre-indications
<p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes : patients présentant une hypersensibilité au produit ou à l'un de ses composants, femmes allaitant, en raison des résultats précliniques montrant une excrétion du produit dans le lait maternel, en association aux dopaminergiques non antiparkinsoniens (cabergoline, quinagolide) (voir rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</p>	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.</p>
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
<p>Compte tenu du délai de 3 semaines entre l'instauration du traitement par RISPERDALCONSTA® L.P. et l'effet clinique, une surveillance accrue est recommandée pendant les 3 à 4 premières semaines de traitement en raison du risque éventuel de décompensation de la maladie au moment de la transition à RISPERDALCONSTA® L.P..</p> <p>Chez les patients n'ayant jamais été traités par la rispéridone, il est recommandé d'établir la tolérance à ce produit en administrant de la rispéridone par voie orale avant d'initier le traitement par RISPERDALCONSTA® L.P..</p> <p><u>Mises en garde</u></p> <p>Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés dans le cadre de surdosages. En cas de surdosage, la surveillance cardiovasculaire doit commencer immédiatement et inclure une surveillance ECG en continu jusqu'au rétablissement du patient afin de détecter l'apparition de troubles du rythme cardiaque (voir rubrique 4.9. Surdosage).</p>	<p>Chez les patients naïfs de rispéridone, il est recommandé d'établir la tolérance avec de la rispéridone orale avant d'initier le traitement par RISPERDALCONSTA® LP (voir rubrique 4.2).</p>

RISPERDALCONSTA® LP – Comparaison RCP du 31.03.2008 / RCP du 22.12.08
25 mg/2 ml, 37,50 mg/2 ml et 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

RCP version du 31.03.2008

RCP version du 22.12.08

En raison de ses propriétés antagonistes dopaminergiques, la rispéridone peut induire un risque potentiel de dyskinésie tardive, dont la survenue devra faire envisager l'arrêt de tout traitement par les neuroleptiques.

Comme avec tous les antipsychotiques, la survenue éventuelle d'un syndrome malin des neuroleptiques (hyperthermie, rigidité musculaire, troubles neurovégétatifs, altération de la conscience, augmentation des créatines phosphokinases sériques CPK) n'est pas à exclure avec la rispéridone. Ce syndrome peut également comporter d'autres signes de rhabdomyolyse comme par exemple une myoglobulinurie ou une insuffisance rénale. En cas d'apparition de ce syndrome, il est nécessaire d'interrompre le traitement antipsychotique. Les concentrations plasmatiques de rispéridone sont détectables pendant au moins 6 semaines suivant la dernière injection de RISPERDALCONSTA® L.P..

De très rares cas d'hyperglycémie ou d'exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés lors d'un traitement par la rispéridone. Un suivi clinique approprié est conseillé chez les patients diabétiques et chez les patients présentant des facteurs de risque de diabète insulino-dépendant (voir rubrique 4.8. Effets indésirables).

La prise concomitante de ce médicament avec de l'alcool, de la lévodopa ou un antiparkinsonien dopaminergique (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, priribédil, ropinirole, sélégiline et pramipexole) est déconseillée (voir rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Mises en garde spéciales chez le patient âgé dément :

RISPERDALCONSTA® LP n'est pas indiqué dans le traitement de la démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou de troubles du comportement et son utilisation chez ce groupe spécifique de patients est déconseillée du fait d'une augmentation du risque de mortalité et d'accidents vasculaires cérébraux.

Dans des essais contrôlés versus placebo réalisés avec RISPERDAL® oral chez des patients âgés (>65 ans) déments, l'incidence de la mortalité a été plus élevée dans le groupe rispéridone que dans le groupe placebo.

Patients âgés déments

RISPERDALCONSTA® LP n'a pas été étudié chez les patients âgés déments, en conséquence son utilisation n'est pas indiquée chez ce groupe de patients.

Mortalité globale

Des patients âgés déments traités par des antipsychotiques atypiques ont présenté une augmentation de la mortalité comparativement au placebo dans une méta-analyse de 17 essais contrôlés réalisés avec des antipsychotiques atypiques, dont RISPERDAL® oral. Dans des essais contrôlés *versus* placebo réalisés avec RISPERDAL® oral dans cette population, l'incidence de la mortalité était de 4,0 % pour les patients traités par RISPERDAL® comparés à 3,1 % pour les patients traités par placebo. L'odd ratio (Intervalle de confiance exact à 95 %) était de 1,21 (0,7 ;2,1). L'âge moyen (extrêmes) des patients qui sont décédés était de 86 ans (extrêmes 67-100 ans).

Utilisation concomitante de furosémide

Dans des essais contrôlés *versus* placebo réalisés avec RISPERDAL® oral chez des patients âgés déments, une incidence plus élevée de la mortalité a été observée chez les patients traités par furosémide plus

RISPERDALCONSTA® LP – Comparaison RCP du 31.03.2008 / RCP du 22.12.08	
25 mg/2 ml, 37,50 mg/2 ml et 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie	RCP version du 22.12.08
RCP version du 31.03.2008	RCP version du 22.12.08
<p><u>Effets indésirables cérébrovasculaires :</u> Dans des essais contrôlés <i>versus</i> placebo réalisés chez des patients âgés déments, une incidence statistiquement plus élevée des événements indésirables cérébrovasculaires (accidents vasculaires cérébraux et des accidents ischémiques transitoires), dont des décès, a été observée chez les patients (moyenne d'âge 85 ans ; extrêmes 73-97 ans) traités par la rispéridone comparativement aux patients recevant du placebo. L'analyse des données poolées de six essais contrôlés <i>versus</i> placebo menés principalement chez des patients âgés (>65 ans) déments suggère un risque de survenue d'accident vasculaire-cérébral dans le groupe rispéridone trois fois supérieur à celui observé dans le groupe placebo. Le mécanisme susceptible d'expliquer cet effet est inconnu.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u> Chez les patients présentant une maladie de Parkinson ou des symptômes extra-pyramidaux, le risque d'aggravation des symptômes de type parkinsonien ou de survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques peut être augmenté. Une sensibilité aux traitements antipsychotiques peut également se développer chez ces patients, pouvant se manifester par une confusion aggravée, une somnolence, une majoration des troubles de la motricité telle qu'une instabilité posturale avec des chutes fréquentes, un syndrome extrapyramidal.</p> <p>neuroleptiques classiques sont connus pour diminuer le seuil épileptogène. Bien que les études cliniques n'aient pas mis en évidence un tel risque avec la rispéridone, la prudence est recommandée chez les patients épileptiques.</p> <p>En raison des propriétés alpha-bloquantes de la rispéridone, une hypotension orthostatique peut survenir, principalement durant la période d'instauration progressive du traitement.</p> <p>Une attention particulière est nécessaire en cas de déshydratation, d'hypovolémie ou de maladie cérébrovasculaire.</p> <p>En cas de survenue d'une hypotension, une réduction de la posologie doit être envisagée (voir rubrique 4.2. Posologie et Mode d'administration).</p> <p>La rispéridone pouvant induire une tachycardie, elle doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un risque cardiovasculaire connu (en particulier : insuffisance cardiaque, ischémie coronarienne).</p> <p>La rispéridone peut favoriser une prise de poids. Il sera conseillé aux patients de modérer leur consommation alimentaire, pour prévenir cet inconvénient.</p> <p>Les recommandations posologiques spécifiques au sujet âgé et au patient insuffisant rénal ou hépatique, se reporter à la rubrique 4.2. Posologie et Mode d'administration.</p>	<p>rispéridone (7,3 % ; âge moyen 89 ans, extrêmes 75-97 ans) comparativement aux patients traités par la rispéridone seule (3,1 % ; âge moyen 84 ans, extrêmes 70-96 ans) ou le furosémide seul (4,1 % ; âge moyen 80 ans, extrêmes 67-90 ans). L'augmentation de la mortalité chez les patients traités par furosémide plus rispéridone a été observée dans deux des quatre essais cliniques. L'utilisation concomitante de rispéridone avec d'autres diurétiques (principalement des diurétiques thiazidiques administrés à faible dose) n'a pas été associée à des observations similaires.</p> <p>Aucun mécanisme physiopathologique n'a été identifié pour expliquer cet effet, et aucun motif cohérent de décès n'a été observé. Toutefois, la prudence est nécessaire et le rapport risque/bénéfice de cette association ou d'un traitement concomitant par d'autres diurétiques puissants doit être pris en compte préalablement à toute décision d'utilisation. Il n'a pas été observé d'augmentation de la mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques comme traitement concomitant à la rispéridone. Indépendamment du traitement, la déshydratation est un facteur de risque de mortalité et doit donc être soigneusement évitée chez les patients âgés déments.</p> <p><u>Événements indésirables cérébrovasculaires</u> Dans des essais contrôlés <i>versus</i> placebo réalisés chez des patients âgés déments, une incidence statistiquement plus élevée (environ 3 fois supérieure) des événements indésirables cérébrovasculaires, tels que des accidents vasculaires cérébraux (dont des décès) et des accidents ischémiques transitoires a été observée chez des patients traités par la rispéridone comparativement aux patients recevant du placebo (âge moyen 85 ans ; extrêmes 73-97 ans). L'analyse des données poolées de six essais contrôlés <i>versus</i> placebo menés principalement chez des patients âgés (>65 ans) déments montre que les accidents cérébrovasculaires (graves et non graves, combinés) sont survenus chez 3,3 % (33/1009) des patients traités par la rispéridone et chez 1,2 % (8/712) des patients traités par placebo. L'odds ratio (intervalle de confiance exact à 95 %) était de 2,96 (1,34 ; 7,50). Le mécanisme de cette augmentation de risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients. RISPERDALCONSTA® LP doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.</p> <p><u>Hypotension orthostatique</u> En raison des propriétés alpha-bloquantes de la rispéridone, une hypotension (orthostatique) peut survenir, principalement à l'initiation du traitement. Une hypotension cliniquement significative a été observée après commercialisation lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement antihypertenseur. La rispéridone doit être utilisée 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). Le rapport risque/bénéfice de la poursuite du traitement par RISPERDALCONSTA® LP doit être évalué lorsqu'une hypotension orthostatique cliniquement significative persiste.</p> <p><u>Dyskinésie tardive/Symptômes extrapyramidaux (DT/SEP)</u> Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes dopaminergiques ont été associés à l'induction de dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements anormaux 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.</p> <p><u>Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)</u></p>

RISPERDALCONSTA® LP – Comparaison RCP du 31.03.2008 / RCP du 22.12.08

25 mg/2 ml, 37,50 mg/2 ml et 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

RCP version du 31.03.2008

RCP version du 22.12.08

Le Syndrome Malin des Neuroleptiques, caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté avec les antipsychotiques. Des signes cliniques supplémentaires peuvent inclure une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Dans ce cas, tous les antipsychotiques, dont RISPERDALCONSTA® LP, doivent être arrêtés.

Maladie de Parkinson et démence à Corps de Lewy

Les prescripteurs doivent évaluer le rapport risque/bénéfice lors de la prescription d'antipsychotiques, dont RISPERDALCONSTA® LP, chez des patients présentant une maladie de Parkinson ou une démence à Corps de Lewy. La maladie de Parkinson peut s'aggraver sous rispéridone. Ces deux groupes de patients peuvent présenter une augmentation du risque de survenue d'un Syndrome Malin des Neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux médicaments antipsychotiques ; ces patients étaient exclus des essais cliniques. Les symptômes de cette sensibilité accrue peuvent inclure une confusion, une somnolence, une instabilité posturale avec chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

Hyperglycémie

Une hyperglycémie ou une exacerbation d'un diabète pré-existant ont été rapportés dans de très rares cas au cours de traitement par RISPERDALCONSTA® LP. Un suivi clinique adéquat est recommandé chez les patients diabétiques et chez les patients présentant des facteurs de risque de développement d'un diabète sucré.

Hyperprolactinémie

Les études sur cultures de tissus suggèrent que la croissance cellulaire peut être stimulée par la prolactine dans les tumeurs du sein chez l'Homme. Bien qu'une association claire avec l'administration d'antipsychotiques n'ait pas été établie à ce jour dans les études cliniques et épidémiologiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents médicaux significatifs. RISPERDALCONSTA® LP doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'hyperprolactinémie et chez les patients présentant des tumeurs potentiellement prolactine-dépendantes.

Allongement de l'intervalle QT

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

Convulsions

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

Priapisme

Un priapisme peut survenir au cours du traitement par RISPERDALCONSTA® LP du fait de ses propriétés alpha-adrénergiques bloquantes.

Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité corporelle à diminuer la température corporelle centrale a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques. La prudence est recommandée en cas de prescription de RISPERDALCONSTA® LP à des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, par exemple exercice physique intense, exposition à une température extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou tendance à la déshydratation.

RISPERDALCONSTA® LP – Comparaison RCP du 31.03.2008 / RCP du 22.12.08	
25 mg/2 ml, 37,50 mg/2 ml et 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie	
RCP version du 31.03.2008	RCP version du 22.12.08
	<p>Prise de poids Comme pour tous les antipsychotiques, les patients doivent être informés du risque de prise de poids. Le poids doit être évalué régulièrement.</p> <p>Insuffisance rénale ou hépatique Bien que l'administration de rispéridone orale ait été étudiée, RISPERDALCONSTA® LP n'a pas été étudié chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. RISPERDALCONSTA® LP doit être administré avec prudence chez ce groupe de patients (voir rubrique 4.2).</p> <p>Administration La prudence est nécessaire pour éviter toute injection accidentelle de RISPERDALCONSTA® LP dans un vaisseau sanguin.</p> <p>Excipients Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par injection, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».</p>
4.5 Interactions médicamenteuses et autres interactions	4.5 Interactions médicamenteuses et autres interactions
<p>+ Médicaments sédatifs Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H₁ sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p><u>Association contre-indiquée</u> (voir 4.3. rubrique Contre-indications) + Dopaminergiques non antiparkinsoniens (cabergoline, quinagolide) Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et du neuroleptique.</p> <p><u>Associations déconseillées</u> (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi)</p> <p>+ Alcool : Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.</p> <p>+ Lévodopa : Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses efficaces minimales de chacun des deux médicaments.</p> <p>+ Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, pibédil, ropinirole, sélégiline et pramipexole) : Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de "syndrome malin des neuroleptiques").</p>	<p>Les études d'interactions ont été réalisées avec RISPERDAL® oral. Comme pour d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsque la rispéridone est prescrite avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, par exemple les antiarythmiques de Classe Ia (par exemple, quinidine, disopyramide, procainamide), les antiarythmiques de Classe III (par exemple, amiodarone, sotalol), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), les antidépresseurs tétracycliques (maprotiline), certains antihistaminiques, d'autres antipsychotiques, certains antipaludéens (chinine et méfloquine), et certains médicaments entraînant des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), une bradycardie, ou ceux qui inhibent le métabolisme de la rispéridone. Cette liste est indicative et non exhaustive.</p> <p>Effet de RISPERDALCONSTA® LP sur d'autres médicaments La rispéridone doit être administrée avec prudence en association avec d'autres médicaments agissant au niveau central en particulier l'alcool, les opiacés, les antihistaminiques et les benzodiazépines du fait d'une augmentation du risque d'effet sédatif.</p> <p>RISPERDALCONSTA® LP peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Lorsque l'association s'avère nécessaire, en particulier aux stades terminaux de la maladie de Parkinson, la dose minimale efficace de chaque traitement doit être prescrite.</p> <p>Une hypotension cliniquement significative a été observée après commercialisation lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement anti-hypertenseur.</p> <p>RISPERDAL® n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lithium, du valproate, de la digoxine ou du topiramate.</p> <p>Effets potentiels d'autres médicaments sur RISPERDALCONSTA® LP Une diminution des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone a été observée avec la carbamazépine. Des effets similaires peuvent être observés par exemple avec la</p>

RISPERDALCONSTA® LP – Comparaison RCP du 31.03.2008 / RCP du 22.12.08

25 mg/2 ml, 37,50 mg/2 ml et 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

RCP version du 31.03.2008

RCP version du 22.12.08

Associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi

+ Carbamazépine :

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de la rispéridone et de son métabolite actif et de son efficacité thérapeutique par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

+ Fluoxétine et Paroxétine :

Augmentation de la fraction active de la rispéridone par diminution de son métabolisme hépatique par la fluoxétine ou par la paroxétine, avec risque de majoration des effets indésirables.

Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique de la rispéridone.

Associations à prendre en compte

+ Antihypertenseurs :

Risque d'hypotension, notamment orthostatique majoré (effet additif).

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) : Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol et sotalol) :

Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

Autres

+ Topiramate :

Le topiramate diminue faiblement la biodisponibilité de la rispéridone, mais pas celle de la fraction active. Par conséquent, il ne semble pas y avoir d'interaction pharmacocinétique entre ces deux médicaments. Une éventuelle moindre tolérance de l'association devra être prise en compte.

+ Valproate :

La rispéridone ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'acide valproïque, et réciproquement.

rifampicine, la phénytoïne et le phénobarbital qui sont aussi des inducteurs du CYP 3A4 hépatique et de la P-glycoprotéine. Lorsque la carbamazépine ou d'autres inducteurs du CYP 3A4 hépatique/P-glycoprotéine (P-gp) sont instaurés ou arrêtés, le prescripteur doit ré-évaluer la posologie de RISPERDALCONSTA® LP.

La fluoxétine et la paroxétine, inhibiteurs du CYP 2D6, augmentent les concentrations plasmatiques de rispéridone, mais à un moindre degré celles de la fraction antipsychotique active. D'autres inhibiteurs du CYP 2D6, tels que la quinidine, peuvent modifier les concentrations plasmatiques de la rispéridone de la même façon. Lorsque l'administration concomitante de fluoxétine ou de paroxétine est instaurée ou arrêtée, le prescripteur doit ré-évaluer la posologie de RISPERDALCONSTA® LP.

Le vérapamil, un inhibiteur du CYP 3A4 et la P-gp, augmente les concentrations plasmatiques de rispéridone.

La galantamine et le donépézil ne montrent pas d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.

Les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, et certains bêta-bloquants peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active. L'amitryptiline ne modifie pas la pharmacocinétique de la rispéridone ou de la fraction antipsychotique active. La cimétidine et la ranitidine augmentent la biodisponibilité de la rispéridone, mais seulement de façon marginale celle de la fraction antipsychotique active. L'érythromycine, un inhibiteur du CYP 3A4, ne modifie pas la pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.

Voir rubrique 4.4 sur l'augmentation de la mortalité chez le patient âgé dément recevant de façon concomitante du furosémide.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.

Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Les données cliniques, bien que limitées, ne vont pas dans le sens d'une augmentation d'un risque malformatif.

Chez le nouveau-né, la rispéridone peut parfois être responsable si elle est poursuivie en fin de grossesse, en particulier à fortes doses, de signes extrapyramidaux (hypertonie trémulations) et de sédation.

En conséquence, et en raison du bénéfice maternel attendu, l'utilisation de la rispéridone est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets précédemment décrits.

Allaitement

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la rispéridone pendant la grossesse. Dans les données après commercialisation, des symptômes extrapyramidaux réversibles ont été observés chez le nouveau-né après utilisation de rispéridone au cours du dernier trimestre de la grossesse. En conséquence, les nouveaux-nés doivent faire l'objet d'un suivi attentif. La rispéridone n'a pas montré d'effet tératogène au cours des études réalisées chez l'animal mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'espèce humaine est inconnu. En conséquence, RISPERDALCONSTA LP ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité manifeste.

Allaitement

RISPERDALCONSTA® LP – Comparaison RCP du 31.03.2008 / RCP du 22.12.08	
25 mg/2 ml, 37,50 mg/2 ml et 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie	
RCP version du 31.03.2008	RCP version du 22.12.08
<p>Chez l'animal, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait.</p> <p>L'excrétion de la rispéridone dans le lait maternel n'est pas documentée dans l'espèce humaine.</p> <p>En conséquence, les femmes recevant de la rispéridone ne doivent pas allaiter.</p>	<p>Au cours des études animales, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait. Il a été démontré que la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone étaient également excrétées dans le lait maternel en faibles quantités. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets indésirables chez le nourrisson allaité. En conséquence, les avantages de l'allaitement doivent être évalués au regard des risques potentiels pour l'enfant.</p>
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
<p>On des patients, en particulier des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines, est attirée sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire ou utiliser de machines avant que leur sensibilité individuelle n'ait été établie.</p>	<p>RISPERDALCONSTA® LP a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines due à des effets potentiels sur le système nerveux et la vision (voir rubrique 4.8). En conséquence, les patients doivent être informés de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce que leur sensibilité individuelle soit connue.</p>
4.8 Effets indésirables	4.8. Effets indésirables
<p>Au cours des essais cliniques, les effets indésirables associés à des doses thérapeutiques de RISPERDALCONSTA® L.P. sont les suivants :</p> <p><u>Communs (> 1/100) :</u> Prise de poids (2,7 kg en 1 an), dépression, fatigue et symptômes extrapyramidaux. Chez les patients traités par RISPERDALCONSTA® L.P. à des doses allant jusqu'à 50 mg, l'incidence des symptômes extrapyramidaux est comparable à celle du groupe placebo.</p> <p><u>Moins communs (>0,1/100) :</u> Perte de poids, nervosité, troubles du sommeil, apathie, difficultés de concentration, troubles de la vision, hypotension, syncope, rash, prurit, œdème périphérique, réaction au site d'injection. Symptômes liés à une hyperprolactinémie tels que lactation non puerpérale, aménorrhée, troubles sexuels, troubles de l'éjaculation, diminution de la libido et impuissance.</p> <p>Indésirables suivants ont été rapportés occasionnellement : dyskinésie tardive, syndrome malin des neuroleptiques et convulsions.</p> <p>Des modifications hématologiques telles qu'une diminution de la lignée blanche ont été observées. Chez certains patients, une augmentation des enzymes hépatiques a été rapportée.</p>	<p>Les effets indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés (fréquence $\geq 1/10$) sont : Insomnie, anxiété, céphalées, infections des voies respiratoires hautes, parkinsonisme, dépression et akathisie.</p> <p>Les EIs suivants sont tous les EIs rapportés au cours des essais cliniques et après commercialisation. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), et très rare ($< 1/10000$), et inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles des essais cliniques).</p> <p>Au sein de chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Évènements indésirables par système organe et fréquence</p> <hr/> <p><u>Investigations</u></p> <p><i>Fréquent</i> Électrocardiogramme anormal, Augmentation de la prolactinémie^a, Augmentation de la glycémie, Augmentation des enzymes hépatiques, Augmentation des transaminases, Augmentation de la gamma-glutamyltransférase, Prise de poids, Perte de poids</p> <p><i>Peu fréquent</i> Allongement du QT sur l'électrocardiogramme</p> <p><u>Affections cardiaques</u></p> <p><i>Fréquent</i> Bloc auriculo-ventriculaire, Tachycardie</p> <p><i>Peu fréquent</i> Bloc de branche, Fibrillation auriculaire, Bradycardie, Bradycardie sinusale, Palpitations</p> <p><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></p> <p><i>Fréquent</i> Anémie</p> <p><i>Peu fréquent</i> Thrombocytopénie, Neutropénie</p> <p><i>Inconnu</i> Agranulocytose</p> <p><u>Affections du système nerveux</u></p> <p><i>Très fréquent</i> Parkinsonisme^b, Akathisie^b, Céphalée,</p> <p><i>Fréquent</i> Sensations de vertige, Sédation, Somnolence, Tremblement, Dystonie^b, Dyskinésie tardive, Dyskinésie^b</p> <p><i>Peu fréquent</i> Convulsion, Syncope, Vertige orthostatique, Hypoesthésie, Paresthésie, Léthargie, Hypersomnie</p> <p><u>Affections oculaires</u></p> <p><i>Très fréquent</i> Vision trouble, Conjonctivite</p> <p><i>Inconnu</i> Occlusion de l'artère rétinienne</p> <p><u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u></p> <p><i>Fréquent</i> Vertige</p> <p><i>Peu fréquent</i> Otagie</p> <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u></p>

RISPERDALCONSTA® LP – Comparaison RCP du 31.03.2008 / RCP du 22.12.08

25 mg/2 ml, 37,50 mg/2 ml et 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie

RCP version du 31.03.2008

RCP version du 22.12.08

<i>Fréquent</i>	Dyspnée, Toux, Congestion nasale, Douleur pharyngolaryngée
<i>Rare</i>	Syndrome d'apnées du sommeil
<u>Affections gastro-intestinales</u>	
<i>Fréquent</i>	Vomissements, Diarrhée, Constipation, Nausée, Douleur abdominale, Dyspepsie, Douleur dentaire, Sécheresse buccale, Gène gastrique, Gastrite
<i>Rare</i>	Occlusion intestinale, Pancréatite
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>	
<i>Fréquent</i>	Incontinence urinaire
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	
<i>Fréquent</i>	Éruption, Eczéma
<i>Peu fréquent</i>	Œdème angioneurotique, Prurit, Acné, Alopecie, Sécheresse cutanée
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	
<i>Fréquent</i>	Arthralgie, Douleur dorsale, Douleur des extrémités, Myalgie
<i>Peu fréquent</i>	Faiblesse musculaire, Douleur cervicale, Douleur du muscle fessier, Douleur thoracique musculo-squelettique
<u>Affections endocriniennes</u>	
<i>Rare</i>	Sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	
<i>Peu fréquent</i>	Augmentation de l'appétit, Diminution de l'appétit
<i>Très rare</i>	Diabète acidocétosique
<i>Inconnu</i>	Polydipsie
<u>Infections et infestations</u>	
<i>Très fréquent</i>	Infection des voies respiratoires hautes
<i>Fréquent</i>	Pneumonie, Grippe, Infection des voies respiratoires basses, Bronchite, Infection urinaire, Infection auriculaire, Sinusite, Infection virale
<i>Peu fréquent</i>	Cystite, Gastro-entérite, Infection, Infection localisée, Abscessus sous-cutané
<u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u>	
<i>Fréquent</i>	Chute
<i>Peu fréquent</i>	Douleur à l'injection
<u>Affections vasculaires</u>	
<i>Fréquent</i>	Hypertension, Hypotension
<i>Peu fréquent</i>	Hypotension orthostatique
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	
<i>Fréquent</i>	Fièvre, Œdème périphérique, Douleur thoracique, Fatigue, Douleur, Douleur au site d'injection, Asthénie, Syndrome grippal
<i>Peu fréquent</i>	Sensation anormale, Gène thoracique, Induration, Induration au site d'injection, Lenteur, Réaction au site d'injection
<i>Rare</i>	Hypothermie
<u>Affections du système immunitaire</u>	
<i>Peu fréquent</i>	Hypersensibilité
<i>Inconnu</i>	Réaction anaphylactique
<u>Affections hépatobiliaires</u>	
<i>Rare</i>	Ictère
<u>Affections des organes de reproduction et du sein</u>	
<i>Fréquent</i>	Aménorrhée, Dysfonctionnement érectile, Galactorrhée
<i>Peu fréquent</i>	Dysfonctionnement sexuel, Gynécomastie
<i>Inconnu</i>	Priapisme
<u>Affections psychiatriques</u>	
<i>Très fréquent</i>	Dépression, Insomnie, Anxiété
<i>Fréquent</i>	Agitation, Troubles du sommeil
<i>Peu fréquent</i>	Manie, Diminution de la libido, Nervosité

RISPERDALCONSTA® LP – Comparaison RCP du 31.03.2008 / RCP du 22.12.08	
25 mg/2 ml, 37,50 mg/2 ml et 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie	
RCP version du 31.03.2008	RCP version du 22.12.08
	<p>^aL'hyperprolactinémie peut dans certains cas induire une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une galactorrhée.</p> <p>^bUn trouble extrapyramidal peut survenir : Parkinsonisme (hypersécrétion salivaire, raideur musculosquelettique, parkinsonisme, salivation, (phénomène de) roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, expression figée du visage, contracture musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne, et réflexe palpébral anormal), akathisie (akathisie, agitation, hyperkinésie, et syndrome des jambes sans repos), tremblement, dyskinésie (dyskinésie, contraction musculaire, choréathétose, athétose, et myoclonie), dystonie.</p> <p>La dystonie inclut dystonie, spasmes musculaires, 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.</p> <p>Le tremblement inclut tremblement et tremblement parkinsonien de repos. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes est inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.</p>