ANSM - Mis à jour le : 14/02/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RISPERIDONE SANDOZ 2 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rispéridone..... 2 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé sécable contient 105.0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimé abricot, ovale avec une barre de cassure et une gravure « 2 » sur une face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

RISPERIDONE SANDOZ est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

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

RISPERIDONE SANDOZ est indiqué 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.

RISPERIDONE SANDOZ est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. Le traitement pharmacologique doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus large, incluant des mesures psychosociales et éducatives. Il est recommandé que la rispéridone soit prescrite par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Schizophrénie

Adultes

RISPERIDONE SANDOZ peut être administré en une ou deux prises par jour.

Les patients doivent débuter le traitement par 2 mg/jour de rispéridone. La posologie peut être augmentée à 4 mg le 2ème jour. La posologie sera ensuite maintenue inchangée, ou adaptée individuellement, si nécessaire. La majorité des patients bénéficient de posologies journalières comprises entre 4 et 6 mg. Chez certains patients, une titration plus lente et une dose initiale et d'entretien plus faibles peuvent s'avérer nécessaires.

Les posologies de plus de 10 mg/jour n'ont pas montré d'efficacité supérieure aux posologies plus faibles et peuvent entraîner une augmentation de l'incidence des symptômes extrapyramidaux. La sécurité d'emploi de posologies supérieures à 16 mg/jour n'a pas été évaluée, et elles ne sont donc pas recommandées.

Patients âgés

Une posologie initiale de 0,5 mg deux fois par jour est recommandée. Cette posologie devra être adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,5 mg deux fois par jour jusqu'à une posologie de 1 à 2 mg deux fois par jour.

Population pédiatrique

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

Episodes maniaques associés aux troubles bipolaires

Adultes

RISPERIDONE SANDOZ doit être administré une fois par jour, en débutant par 2 mg de rispéridone. Si nécessaire, les adaptations posologiques se feront par paliers de 1 mg par jour en respectant un délai minimum de 24 heures entre chaque palier de dose. La rispéridone peut être administrée à doses flexibles comprises entre 1 et 6 mg par jour afin d'optimiser le niveau d'efficacité et de tolérance de chaque patient. Des doses journalières supérieures à 6 mg de rispéridone n'ont pas été étudiées chez des patients présentant des épisodes maniaques.

Comme pour tout traitement symptomatique, la poursuite de RISPERIDONE SANDOZ doit faire l'objet d'une réévaluation et être justifiée à intervalles réguliers.

Patients âgés

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

Population pédiatrique

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

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

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

RISPERIDONE SANDOZ 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 réévaluation fréquente et régulière, et la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée.

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 de solution buvable une fois par jour est recommandée. La solution buvable est la forme pharmaceutique recommandée pour administrer 0,25 mg. Si nécessaire, cette posologie sera adaptée individuellement par paliers de 0,25 mg une fois par jour, au maximum tous les deux jours. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 0,5 mg une fois par jour. Toutefois, chez certains patients une posologie de 0,25 mg une fois par jour peut suffire, alors que d'autres patients peuvent nécessiter une posologie de 0,75 mg de solution buvable une fois par jour. La solution buvable est la forme pharmaceutique recommandée pour administrer 0,75 mg.

Comme pour tout traitement symptomatique, la poursuite du traitement par RISPERIDONE SANDOZ doit faire l'objet d'une réévaluation et être justifiée à intervalles réguliers.

RISPERIDONE SANDOZ 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 une 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.

RISPERIDONE SANDOZ sera utilisé avec précaution chez ces groupes de patients.

Mode d’administration

RISPERIDONE SANDOZ est destiné à l'administration orale. La nourriture ne modifie pas l'absorption de RISPERIDONE SANDOZ.

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

Relais d'un traitement par d'autres antipsychotiques

En cas de nécessité clinique, une diminution progressive du traitement antérieur est recommandée pendant l'initiation du traitement par RISPERIDONE SANDOZ. De même, lorsque la substitution d'un traitement antipsychotique par voie parentérale à action prolongée s'avère nécessaire, le traitement par RISPERIDONE SANDOZ sera mis en place le jour prévu pour la prochaine injection. La nécessité de poursuivre les médicaments antiparkinsoniens sera réévaluée à intervalles réguliers.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patient âgé dément

Augmentation de la mortalité chez les personnes âgées démentes

Dans une méta-analyse de 17 essais contrôlés réalisés avec des antipsychotiques atypiques, dont la rispéridone, des patients âgés déments traités par des antipsychotiques atypiques ont présenté une augmentation de la mortalité comparativement au placebo. Dans des essais contrôlés *versus* placebo réalisés avec la rispéridone orale dans cette population, l'incidence de la mortalité était de 4,0 % pour les patients traités par rispéridone comparée à 3,1 % pour les patients traités par placebo. L'odd ratio (Intervalle de confiance exact à 95 %) était de 1,21 (0,7 ; 2,1). L'âge moyen (extrêmes) des patients décédés était de 86 ans (extrêmes 67-100 ans). Les données de deux études observationnelles conduites à grande échelle ont également montré que les personnes âgées démentes traitées par des antipsychotiques conventionnels présentaient un risque de mortalité légèrement augmenté comparativement à celles non traitées. Il n'existe pas de données suffisantes pour donner une estimation sûre de l'ampleur précise de ce risque. La cause de l'augmentation de ce risque n'est pas connue. L'imputabilité de ces résultats d'augmentation de la mortalité dans les études observationnelles au médicament antipsychotique plutôt qu'à certaine(s) caractéristique(s) des patients n'est pas claire.

Utilisation concomitante avec le furosémide

Dans les essais contrôlés *versus* placebo réalisés avec la rispéridone chez des patients âgés déments, une incidence plus élevée de la mortalité a été observée chez les patients traités par furosémide plus rispéridone (7,3 %; âge moyen 89 ans, extrêmes 75-97 ans) comparativement aux patients traités par la rispéridone seule (3,1 %; âge moyen 84 ans, extrêmes 70-96 ans) ou le furosémide seul (4,1 %; âge moyen 80 ans, extrêmes 67-90 ans).

L'augmentation de la mortalité chez les patients traités par furosémide plus rispéridone a été observée dans deux des quatre essais cliniques. L'utilisation concomitante de rispéridone avec d'autres diurétiques (principalement des diurétiques thiazidiques administrés à faible dose) n'a pas été associée à des observations similaires.

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

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

Evènements indésirables cérébrovasculaires

Dans des essais cliniques randomisés, contrôlés *versus* placebo chez les patients déments traités par certains antipsychotiques atypiques, un risque de survenue d'évènements indésirables cérébrovasculaires environ 3 fois supérieur a été observé. L'analyse des données poolées de six essais contrôlés *versus* placebo menés avec la rispéridone 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'odd ratio (intervalle de confiance exact à 95 %) était de 2,96 (1,34; 7,50). Le mécanisme de cette augmentation de risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients. RISPERIDONE SANDOZ 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 RISPERIDONE SANDOZ 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.

RISPERIDONE SANDOZ 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 réévaluation régulière, et la nécessité de la poursuite du traitement doit être réévaluée.

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. RISPERIDONE SANDOZ doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des risques cardiovasculaires connus (par exemple, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, anomalies de la conduction,

déshydratation, hypovolémie ou maladie cérébrovasculaire), et la posologie doit être progressivement augmentée comme recommandé (voir rubrique 4.2). Une diminution de la posologie doit être envisagée en cas de survenue d'une hypotension.

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

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

Les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de faible numération des globules blancs (NGB) ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent être surveillés pendant les tous premiers mois de traitement et l'arrêt de RISPERIDONE SANDOZ doit être considéré au premier signe d'une baisse cliniquement significative de la NGB en l'absence d'autres facteurs causaux.

Les patients ayant une neutropénie cliniquement significative doivent être attentivement surveillés afin de dépister une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et traités rapidement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue de neutrophiles 1 x 109/L) doivent arrêter RISPERIDONE SANDOZ et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement.

Dyskinésie tardive/Symptômes extrapyramidaux (DT/SEP)

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

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

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le Syndrome Malin des Neuroleptiques, caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase a été rapporté avec les antipsychotiques.

Des signes cliniques supplémentaires peuvent inclure une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. En cas de survenue, tous les antipsychotiques, dont RISPERIDONE SANDOZ, 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 RISPERIDONE SANDOZ, 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 et diabète

Hyperglycémie, diabète et exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés au cours du traitement par la rispéridone. Dans certains cas, une prise de poids antérieure a été rapportée, ce qui peut être un facteur prédisposant. L'association à une acidocétose a été très rarement rapportée et l'association à un coma diabétique rarement rapportée. Une surveillance clinique adéquate est recommandée conformément aux recommandations relatives aux antipsychotiques. Les symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris RISPERIDONE SANDOZ. Une surveillance régulière doit être effectuée afin de détecter une aggravation de la glycémie chez les patients diabétiques.

Prise de poids

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

Hyperprolactinémie

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

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

RISPERIDONE SANDOZ 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 RISPERIDONE SANDOZ 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 RISPERIDONE SANDOZ à des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, par exemple exercice physique intense, exposition à une température extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou tendance à la déshydratation.

Effet antiémétique

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

Insuffisance rénale et hépatique

Les patients insuffisants rénaux ont une capacité moindre à éliminer la fraction antipsychotique active que les adultes avec une fonction rénale normale. Les patients insuffisants hépatiques présentent une augmentation des concentrations plasmatiques de la fraction libre de la rispéridone (voir rubrique 4.2).

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par RISPERIDONE SANDOZ et des mesures préventives doivent être mises en œuvre.

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités par des médicaments antagonistes des récepteurs alpha1a- adrénergiques, y compris la rispéridone (voir rubrique 4.8).

Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste des récepteurs alpha1a- adrénergiques doit être portée à la connaissance du chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par alpha1-bloquant avant l'intervention chirurgicale de la cataracte n'a pas été établi et doit être mis en balance avec le risque d'arrêt du traitement antipsychotique.

Population pédiatrique

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

Les effets sédatifs de la rispéridone doivent faire l'objet d'un suivi rapproché dans cette population du fait des conséquences potentielles de la sédation sur les capacités

d’apprentissage des enfants et des adolescents. Une modification de l’horaire d’administration de la rispéridone peut améliorer l’impact de la sédation sur les facultés attentionnelles des enfants et des adolescents.

La rispéridone a été associée à des augmentations moyennes du poids et de l’index de masse corporelle (IMC). Il est recommandé de mesurer le poids avant l’instauration du traitement et de le contrôler ensuite régulièrement. Les modifications de la taille au cours des études d’extension au long terme en ouvert étaient dans les limites normales attendues en fonction de l’âge. L’effet d’un traitement au long terme par la rispéridone sur la maturation sexuelle et la taille n’a pas été adéquatement étudié.

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

Les résultats d’une étude post-commercialisation observationnelle de faible ampleur ont montré que les sujets entre 8 et 16 ans, exposés à la rispéridone, étaient en moyenne environ 3,0 à 4,8 cm plus grand que ceux qui recevaient d’autres médicaments antipsychotiques atypiques. Cette étude ne permettait pas de déterminer si l’exposition à la rispéridone avait un impact sur la taille adulte finale, ou si le résultat était dû à un effet direct de la rispéridone sur la croissance osseuse, ou un effet de la maladie sous-jacente sur la croissance osseuse, ou au résultat d’un meilleur contrôle de la maladie sous-jacente, se traduisant par une augmentation proportionnelle de la croissance.

Au cours du traitement par la rispéridone, une évaluation régulière des symptômes extrapyramidaux et d’autres troubles de la motricité doit également être réalisée.

Pour les recommandations posologiques spécifiques aux enfants et aux adolescents, se reporter à la rubrique 4.2.

Excipients

RISPERIDONE SANDOZ contient du lactose.

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

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

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Comme pour d’autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsque la rispéridone est prescrite avec des médicaments connus pour allonger l’intervalle QT, tels que les antiarythmiques (par exemple, quinidine, disopyramide, procaïnamide, propafénone, amiodarone, sotalol), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), les antidépresseurs tétracycliques (maprotiline), certains antihistaminiques, d’autres antipsychotiques, certains antipaludéens (quinine et méfloquine), et 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.

Médicaments agissant au niveau central et alcool

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

Lévodopa et agonistes de la dopamine

RISPERIDONE SANDOZ peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Lorsque l'association s'avère nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose minimale efficace de chaque traitement doit être prescrite.

Médicaments avec effet hypotenseur

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

Psychostimulants

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

Palipéridone

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

Interactions pharmacocinétiques

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

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

Inhibiteurs puissants du CYP2D6

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

Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp

La co-administration de RISPERIDONE SANDOZ avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Le médecin doit réévaluer la posologie de

RISPERIDONE SANDOZ lors d'une instauration ou d'un arrêt de traitement concomitant par itraconazole ou un autre inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp.

Inducteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp

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

Médicaments fortement liés aux protéines

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

Lors d'une co-administration de médicaments, les informations du produit correspondantes doivent être consultées pour plus d'informations sur la voie de métabolisation et la nécessité éventuelle d'adapter la posologie.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. La pertinence des résultats de ces études dans la population pédiatrique n'est pas connue.

L'utilisation concomitante de psychostimulants (par exemple, le méthylphénidate) avec RISPERIDONE SANDOZ chez des enfants et des adolescents ne modifie pas la pharmacocinétique et l'efficacité de RISPERIDONE SANDOZ.

Exemples

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

Effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique de la rispéridone

Antibiotiques :

- L'érythromycine, un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, ne modifie pas la pharmacocinétique de la rispéridone ni de la fraction antipsychotique active.

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

Anticholinestérasiques :

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

Antiépileptiques :

- La carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, diminue les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Des effets similaires peuvent être observés par exemple avec la phénytoïne et le phénobarbital qui sont aussi des inducteurs du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine.

- Le topiramate réduit modestement la biodisponibilité de la rispéridone, mais pas celle de la fraction antipsychotique active. Cette interaction n'est donc probablement pas cliniquement significative.

Antifongiques :

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

- Le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, à la dose de 200 mg/jour augmente les concentrations plasmatiques de la rispéridone et diminue les concentrations plasmatiques de 9-hydroxyrispéridone.

Antipsychotiques :

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

Antiviraux :

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

Bêtabloquants :

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

Inhibiteurs des canaux calciques :

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

Médicaments gastro-intestinaux :

- Antagonistes des récepteurs H2 : la cimétidine et la ranitidine, deux faibles inhibiteurs du CYP2D6 et CYP3A4, augmentent la biodisponibilité de la rispéridone, mais seulement marginalement celle de la fraction antipsychotique active.

ISRS et les antidépresseurs tricycliques :

- La fluoxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente la concentration plasmatique de la rispéridone, mais à un moindre degré celle de la fraction antipsychotique active.

- La paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente les concentrations plasmatiques de la rispéridone, mais, à des doses allant jusqu'à 20 mg/jour, à un moindre degré celles de la fraction antipsychotique active. Cependant, des doses plus élevées de paroxétine peuvent augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

- Les antidépresseurs tricycliques peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active. L'amitriptyline n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique de la rispéridone ou de la fraction antipsychotique active.

- La sertraline, un faible inhibiteur du CYP2D6 et la fluvoxamine, un faible inhibiteur du CYP3A4, à des doses allant jusqu'à 100 mg/jour ne sont pas associés à des modifications cliniquement significatives des concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Cependant, des doses supérieures à 100 mg/jour de sertraline ou de fluvoxamine peuvent augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

Effet de la rispéridone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Antiépileptiques :

- La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du valproate ou du topiramate.

Antipsychotiques :

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

Glucosides digitaliques :

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

Lithium :

- La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lithium.

Utilisation concomitante de rispéridone et de furosémide

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la rispéridone pendant la grossesse.

La rispéridone n'a pas montré d'effets tératogènes au cours des études effectuées chez l'animal mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont RISPERIDONE SANDOZ) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés. RISPERIDONE SANDOZ ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si manifestement nécessaire. Lorsque l'arrêt est nécessaire au cours de la grossesse, il ne doit pas être réalisé de façon soudaine.

Allaitement

Au cours des études animales, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait. Il a été démontré que la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont également excrétées dans le lait maternel en faibles quantités. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets indésirables chez le nourrisson allaité. En conséquence, les avantages de l'allaitement doivent être évalués au regard des risques potentiels pour l'enfant.

Fertilité

Comme avec d'autres médicaments antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2, RISPERIDONE SANDOZ augmente le taux de prolactine. L'hyperprolactinémie peut inhiber la GnRH hypothalamique, entrainant une diminution de la sécrétion des gonadotrophines pituitaires. Par la suite, cela peut inhiber la fonction de reproduction en altérant la stéroïdogenèse gonadique chez les patients hommes et femmes.

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

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

RISPERIDONE SANDOZ 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.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 10 %) sont : Parkinsonisme, sédation/somnolence, céphalée, et insomnie.

Les effets indésirables apparus dose-dépendants incluaient le parkinsonisme et l'akathisie.

Les EI suivants sont tous les EI rapportés avec la rispéridone au cours des essais cliniques et après commercialisation par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques de RISPERIDONE SANDOZ. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, 1/100), rare (≥ 1/10 000, 1/1000), très

rare (1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Classes de Systèmes d'Organes	**Effet indésirable** **Fréquence** **Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rar**
Infections et infestations		pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, infection auriculaire, grippe	infection des voies respiratoires, cystite, infection oculaire, amygdalite, onychomycose, cellulite, infection localisée, infection virale, acarodermatite	infe
Affections hématologiques et du système lymphatique			neutropénie, diminution de la numération des globules blancs, thrombocytopénie, anémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la numération des éosinophiles	agra
Affections du système immunitaire			hypersensibilité	réac ana
Affections endocriniennes		hyperprolactinémie[a]		séc inap d'ho anti prés gluc
Troubles du métabolisme et de la nutrition		prise de poids, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit	diabète[b], hyperglycémie, polydipsie, perte de poids, anorexie, augmentation du cholestérol sanguin	into l'eau hyp hyp , au des san

Classes de Systèmes d'Organes	Effet indésirable Fréquence Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rar
Affections psychiatriques	insomnie[d]	trouble du sommeil, agitation, dépression, anxiété	manie, état confusionnel, diminution de la libido, nervosité, cauchemar	cata som trou con alim som émo affe ano
Affections du système nerveux	sédation/somnolence, parkinsonisme[d], céphalée	akathisie[d], dystonie[d], sensation vertigineuse, dyskinésie[d], tremblement	dyskinésie tardive, ischémie cérébrovasculaire, non réponse aux stimuli, perte de conscience, diminution du niveau de conscience, convulsion[d], syncope, hyperactivité psychomotrice, trouble de l'équilibre, coordination anormale, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie	syn des neu trou céré com titub cép
Affections oculaires		vision trouble, conjonctivite	photophobie, sécheresse oculaire, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire	glau du r ocu ocu au b pau syn hyp (per
Affections de l'oreille et du labyrinthe			vertiges, acouphènes, douleur auriculaire	

Classes de Systèmes d'Organes Effet indésirable Fréquence	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rar
Affections cardiaques		tachycardie	fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, électrocardiogramme anormal, palpitations	aryt
Affections vasculaires		hypertension	hypotension, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur	emb pulr thro vein
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		dyspnée, douleur pharyngolaryngée, toux, épistaxis, congestion nasale	pneumonie d'aspiration, congestion pulmonaire, encombrement des voies respiratoires, râles, sifflements, dysphonie, trouble respiratoire	syn d'ap som hyp
Affections gastro-intestinales		douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire	incontinence fécale, fécalome, gastro-entérite, dysphagie, flatulence	pan occl inte gon lang
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash, érythème	urticaire, prurit, alopécie, hyperkératose, eczéma, sécheresse cutanée, décoloration de la peau, acné, dermatite séborrhéique, affection cutanée, lésion cutanée	toxi pelli

Classes de Systèmes d'Organes	Effet indésirable Fréquence Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rar
Affections musculo-squelettiques et systémiques		spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie	augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, posture anormale, raideur articulaire, enflure des articulations, faiblesse musculaire, douleur cervicale	rhab
Affections du rein et des voies urinaires		incontinence urinaire	pollakiurie, rétention urinaire, dysurie	
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				syn sev méd néo
Affections des organes de reproduction et du sein			dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, aménorrhée, trouble menstruel[d], gynécomastie, galactorrhée, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire, gêne mammaire, écoulement vaginal	pria men reta eng mar acc mar éco mar
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		œdème[d], pyrexie, douleur thoracique, asthénie, fatigue, douleur	œdème de la face, frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, gêne thoracique, malaise, sensation anormale, gêne	hyp dim tem corp froi extr syn sev méd indu
Affections hépatobiliaires			augmentation des transaminases, augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques	jaun

Classes de Systèmes d'Organes	Effet indésirable Fréquence Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rar
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		chute	douleur liée aux procédures	

[a] Une hyperprolactinémie peut dans certains cas conduire à une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une anovulation, une galactorrhée, des troubles de la fertilité, une diminution de la libido, un dysfonctionnement érectile.

[b] Dans les essais contrôlés *versus* placebo, un diabète a été rapporté chez 0,18 % des sujets traités par la rispéridone comparé à un taux de 0,11 % dans le groupe placebo. L'incidence globale de tous les essais cliniques était de 0,43 % chez tous les sujets traités par la rispéridone.

[c] Non observé lors des études cliniques RISPERIDONE SANDOZ mais observé dans l'environnement post commercialisation avec la rispéridone.

[d] Le trouble extrapyramidal peut inclure : **Parkinsonisme** (hypersécrétion salivaire, rigidité musculo-squelettique, parkinsonisme, salivation, phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, secousse musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne et réflexe palpébral anormal, tremblement parkinsonien de repos), **akathisie** (akathisie, impatiences, hyperkinésie, et syndrome des jambes sans repos), tremblement, **dyskinésie** (dyskinésie, secousse musculaire, choréoathétose, athétose, et myoclonie), dystonie.

La **dystonie** inclut dystonie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, révulsion oculaire, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurothotonus, spasme de la langue, et trismus. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes est inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.

L'**insomnie** inclut : insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit. La **convulsion** inclut : crise de Grand mal ; le **trouble menstruel** inclut : menstruation irrégulière, oligoménorrhée ; l'**œdème** inclut : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet.

Effets indésirables observés avec les formulations à base de palipéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone, par conséquent, les profils des effets indésirables de ces composés (incluant les deux formulations orale et injectable) s'appliquent l'un à l'autre. En plus des effets indésirables ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation de produits à base de palipéridone et peuvent être attendus avec RISPERIDONE SANDOZ.

Affections cardiaques : Syndrome de tachycardie en posture orthostatique

Effets de classe

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

Thromboembolie veineuse

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

Prise de poids

Les pourcentages de patients adultes schizophrènes traités par RISPERIDONE SANDOZ et placebo et atteignant le critère de prise de poids ≥ 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 RISPERIDONE SANDOZ (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 ≥ 7 % en fin d'étude était comparable dans les groupes RISPERIDONE SANDOZ (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 à long terme, la prise de poids était en moyenne de 7,3 kg après 12 mois de traitement. Le gain de poids attendu pour des enfants normaux de 5-12 ans est de 3 à 5 kg par an. Entre 12-16 ans, une prise de poids de l'ordre de 3 à 5 kg par an est maintenue chez les filles, alors que les garçons prennent environ 5 kg par an.

Information complémentaire sur des populations particulières

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

Patients âgés déments

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

Population pédiatrique

En règle générale, on peut présumer que les effets indésirables chez les enfants soient de nature similaire à ceux observés chez les adultes.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence ≥ 5% chez les patients pédiatriques (5 à 17 ans) et avec une fréquence au moins double de la fréquence observée dans les essais cliniques réalisés chez des adultes : somnolence/sédation, fatigue, céphalée, augmentation de l'appétit, vomissement, infections respiratoires hautes, congestion nasale, douleurs abdominales, sensation de vertige, toux, pyrexie, tremblement, diarrhée, et énurésie.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Symptômes

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

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

Traitement

Etablir et maintenir l'accès aux voies aériennes supérieures et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. L'administration de charbon activé ainsi qu'un laxatif doivent être envisagés uniquement lorsque la prise du médicament est intervenue moins d'une heure avant. La surveillance cardiovasculaire doit commencer immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique en continu pour détecter d'éventuelles arythmies.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à RISPERIDONE SANDOZ. Des mesures appropriées de maintien des fonctions vitales doivent donc être mises en œuvre. 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

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANTIPSYCHOTIQUES, Code ATC : N05AX08.

Mécanisme d’action

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

Efficacité clinique

Schizophrénie

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement de courte durée de la schizophrénie a été établie dans 4 études, d'une durée de 4 à 8 semaines, dans lesquelles 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/j administrées en 2 fois, la rispéridone était supérieure au placebo sur le score total à la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Dans une étude de 8 semaines, contrôlée *versus* placebo portant sur 4 doses fixes de rispéridone (2, 6, 10, et 16 mg/j, administrées en 2 fois), les 4 groupes rispéridone ont été supérieurs au placebo sur le score total de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Dans une étude de 8 semaines, comparant 5 doses fixes de rispéridone (1, 4, 8, 12, et 16 mg/j, administrées en 2 fois), les groupes rispéridone 4, 8 et, 16 mg/j étaient supérieurs au groupe rispéridone 1 mg/j sur le score total PANSS. Dans une étude de 4 semaines contrôlée *versus* placebo comparant deux doses fixes de rispéridone (4 et 8 mg/j administrées en 1 fois), 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/j ou à l'halopéridol pendant 1 à 2 ans pour évaluer les rechutes. Les patients recevant de la rispéridone ont présenté un délai avant rechute significativement plus long pendant cette période de temps que ceux recevant de l'halopéridol.

Episodes maniaques 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/j (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 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/j (dose initiale 2 mg/j), associée au lithium ou au valproate a été supérieure au lithium ou au valproate seuls en fin d'étude sur le critère

primaire pré-défini, c'est-à-dire la variation du score total YMRS par rapport à la ligne de base à la 3ème semaine. Dans une seconde étude de 3 semaines, la rispéridone à la dose de 1 à 6 mg/j (dose initiale 2 mg/j), associée au lithium, au valproate ou à la carbamazépine, n'a pas été supérieure au lithium, au valproate ou à la carbamazépine seuls dans la réduction du score total YMRS.

Une explication possible de l'échec de cette étude a été l'induction par la carbamazépine de la clairance de la rispéridone et de la 9-hydroxy-rispéridone résultant en des taux sub-thérapeutiques de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone. En excluant le groupe carbamazépine de l'analyse post-hoc, la rispéridone associée au lithium ou au valproate était supérieure au lithium ou valproate seuls sur la réduction du score total de la YMRS.

Agressivité persistante dans la démence

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement des symptômes psycho-comportementaux de la démence (SCPD), qui inclus des troubles comportementaux tels qu'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/j. Deux études à doses flexibles incluant des groupes de doses de rispéridone comprises entre 0,5 et 4 mg/j et 0,5 et 2 mg/j, respectivement. La rispéridone a montré une efficacité statistiquement et cliniquement supérieure dans le traitement de l'agressivité, et à un moindre degré de l'agitation et de la psychose chez des patients âgés déments (tels que mesurée par la Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale BEHAVE-AD [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).

Population pédiatrique

Trouble des conduites

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

La rispéridone est complètement absorbée après administration orale, 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'alpha1-glycoprotéine acide. La liaison aux protéines plasmatiques de la rispéridone est de 90 %, celle de la 9-hydroxy-rispéridone de 77 %.

Biotransformation et Élimination

La rispéridone est métabolisée par le CYP2D6 en 9-hydroxy-rispéridone, dont l'activité pharmacologique est similaire à celle de la rispéridone. L'ensemble rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone constitue la fraction antipsychotique active. Le CYP2D6 est soumis au polymorphisme génétique. Les métaboliseurs rapides du CYP2D6 métabolisent rapidement la rispéridone en 9-hydroxy-rispéridone, alors que les métaboliseurs lents du CYP2D6 la métabolisent beaucoup plus lentement. Bien que les métaboliseurs rapides aient des concentrations plus faibles en rispéridone et plus élevées en 9-hydroxy-rispéridone que les métaboliseurs lents, la pharmacocinétique de l'ensemble rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone (c'est-à-dire de la fraction antipsychotique active), après administrations uniques et réitérées, est similaire chez les métaboliseurs rapides et lents du CYP2D6.

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

Linéarité/non-linéarité

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

Sujet âgé, insuffisant hépatique et insuffisant rénal

Une étude pharmacocinétique après administration unique de rispéridone par voie orale a montré des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active en moyenne 43 % plus élevées, une demi-vie 38 % plus longue et une diminution de 30 % de la clairance de la fraction antipsychotique active chez le sujet âgé.

Chez les adultes présentant une altération modérée de la fonction rénale, la clairance de la fraction active était d'environ 48 % de la clairance des jeunes adultes sains. Chez les adultes présentant une altération sévère de la fonction rénale, la clairance de la fraction active était d'environ 31 % de la clairance des jeunes adultes sains. La demi-vie de la fraction active était de 16,7 heures chez les jeunes adultes, de 24,9 heures chez les adultes présentant une altération modérée de la fonction rénale (soit environ 1,5 fois plus longue que chez les jeunes adultes), et de 28,8 heures chez ceux présentant une altération sévère de la fonction rénale (soit environ 1,7 fois plus longue que chez les jeunes adultes).

Les concentrations plasmatiques de rispéridone sont inchangées chez le patient insuffisant hépatique, mais la fraction libre moyenne de la rispéridone dans le plasma est augmentée de 37,1 %.

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

Population pédiatrique

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

Sexe, origine ethnique et tabagisme

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité (sub)chronique, dans lesquelles l'administration a débuté chez des rats et des chiens sexuellement immatures, des effets dose-dépendants ont été observés au niveau du tractus génital des mâles et des femelles et des glandes mammaires. Ces effets sont liés à une augmentation de la prolactine, résultant d'un blocage par la rispéridone de l'activité des récepteurs dopaminergiques D2.

De plus, les études sur culture de tissus suggèrent que la croissance cellulaire pourrait être stimulée par la prolactine dans les tumeurs du sein chez l'Homme. La rispéridone n'est pas tératogène chez le rat et le lapin.

Au cours des études de reproduction réalisées chez le rat avec la rispéridone, des effets indésirables ont été observés sur le comportement lors de l'accouplement des parents et sur le poids de naissance et la survie de la progéniture. Chez les rats, une exposition 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.

Dans une étude de toxicité chez de jeunes rats, une augmentation de la mortalité chez les petits et un retard du développement physique ont été observés. Dans une étude de 40 semaines chez de jeunes chiens, la maturation sexuelle a été retardée. D'après l'ASC, la croissance des os longs chez les chiens n'a pas été affectée lors d'une exposition 3,6 fois supérieure à la dose humaine maximale utilisée chez l'adolescent (1,5 mg/jour) ; alors que des effets sur les os longs et la maturation sexuelle ont été observés lors d'une exposition 15 fois supérieure à la dose humaine maximale utilisée chez l'adolescent.

La rispéridone ne s'est pas révélée génotoxique sur une batterie de tests. Dans les études de cancérogenèse orale réalisées avec la rispéridone chez le rat et chez la souris, il a été observé une augmentation de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris) et des adénomes du pancréas endocrine (rat), et de la glande mammaire (chez les deux espèces). Ces tumeurs peuvent être dues à un antagonisme D2 prolongé et à une hyperprolactinémie. La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en termes de risque pour l'espèce humaine est inconnue. *In vitro* et *in vivo*, les modèles animaux montrent que des doses élevées de rispéridone peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT, qui a été associé à une augmentation théorique du risque de torsades de pointes chez les patients.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage :

OPADRY II Blanc (hypromellose, macrogol 4000, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 60 ou 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
30, 60 ou 100 comprimés sous plaquettes (PVC/COC/PVDC/Aluminium).
30, 60 ou 100 comprimés en flacon (PEHD).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières pour l’élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANDOZ
49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 379 020 9 0 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 379 021 5 1 : 60 comprimés sous plaquettes PVC/PE/ PVDC/Aluminium).

- 34009 379 022 1 2 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 302 404 5 8 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/COC/PVDC/Aluminium).
- 34009 302 404 6 5 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/COC/PVDC/Aluminium).
- 34009 302 404 8 9 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/COC/PVDC/Aluminium).
- 34009 302 404 9 6 : 30 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 302 405 0 2 : 60 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 302 405 1 9 : 100 comprimés en flacon (PEHD).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I