

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

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

Non modifié

##### 4.3. Contre-indications

Non modifié

##### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

###### **Patient âgé dément**

RISPERDAL n'est pas autorisé dans le traitement des troubles comportementaux liés à la démence.

###### **Augmentation de la mortalité chez les personnes âgées démentes**

Dans une méta-analyse de 17 essais contrôlés réalisés avec des antipsychotiques atypiques, dont RISPERDAL, 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 RISPERDAL oral 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). 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 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.

### **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 RISPERDAL 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. 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 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.

### **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 et diabète**

Hyperglycémie, diabète et exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés au cours du traitement par RISPERDAL. 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 RISPERDAL. 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 RISPERDAL. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

### **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.

## **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 RISPERDAL et des mesures préventives doivent être mises en œuvre.

## **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 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. 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.

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**

Les comprimés pelliculés contiennent du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Non modifié

## **4.6. 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 RISPERDAL) 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. RISPERDAL 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.

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

Non modifié

## 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (fréquence  $\geq 10\%$ ) sont : parkinsonisme, céphalée, et insomnie.

Les EIs suivants sont tous les EI rapportés au cours des essais cliniques et après commercialisation. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), et très rare ( $< 1/10\,000$ ), et fréquence indéterminée (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 classe de systèmes d'organes et fréquence

#### Investigations

Fréquent :	augmentation de la prolactinémie <sup>a</sup> , prise de poids.
Peu fréquent :	allongement du QT sur l'électrocardiogramme, électrocardiogramme anormal, 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 :	neutropénie, anémie, thrombocytopénie.
Rare :	granulopénie.
Fréquence indéterminée :	agranulocytose.

#### Affections du système nerveux

Très fréquent :	parkinsonisme <sup>b</sup> , céphalée
Fréquent :	akathisie <sup>b</sup> , sensations de vertige, tremblement <sup>b</sup> , dystonie <sup>b</sup> , somnolence, sédation, léthargie, dyskinésie <sup>b</sup> .
Peu fréquent :	absence de réponse aux stimuli, perte de conscience, syncope, diminution de l'état de conscience, accident cérébro-vasculaire, 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, dysgueusie.
Rare :	syndrome malin des neuroleptiques, coma diabétique, trouble cérébro-vasculaire, ischémie cérébrale, trouble de la motricité, titubation céphalique.

#### 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, révilusion 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 rétention urinaire, dysurie, incontinence urinaire, pollakiurie.

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent : éruption, érythème.

Peu fréquent : œdème angioneurotique, lésion cutanée, affection cutanée, prurit, acné, décoloration de la peau, alopecie, dermatite séborrhéique, sécheresse cutanée, hyperkératose.

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**

Fréquent : augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit.

Peu fréquent : diabète<sup>c</sup>, anorexie, polydipsie, hyperglycémie, augmentation du cholestérol sanguin, augmentation des triglycérides sanguins.

Rare : hypoglycémie.

Très rare : acidocétose diabétique.

Fréquence indéterminée 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, œdème 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.

Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique.

### **Affections gravidiques, puerpérales et périnatales**

Fréquence indéterminée : syndrome de sevrage médicamenteux néonatal.

### **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.

Fréquence indéterminée : 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.

<sup>a</sup> L'hyperprolactinémie peut dans certains cas entraîner une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une galactorrhée.

<sup>b</sup> 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, choréoathétose, athétose, et myoclonie), dystonie.

La dystonie inclut dystonie, spasme musculaire, hypertonie, torticolis, spasmes musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, révulsion oculaire, paralysie de la langue, spasme du visage, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurothotonus, 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.

<sup>c</sup> Dans les essais contrôlés contre 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.

La liste suivante correspond à des effets indésirables (EI) supplémentaires associés à la rispéridone qui ont été identifiés comme des EI au cours des essais cliniques réalisés avec la forme injectable de rispéridone à action prolongée (RISPERDALCONSTA LP) mais qui n'ont pas été considérés comme des EI dans les essais cliniques réalisés avec RISPERDAL oral. Ce tableau exclut les EIs associés spécifiquement à la forme ou à la voie d'administration injectable de RISPERDALCONSTA LP.

**Effets indésirables supplémentaires rapportés avec RISPERDALCONSTA L.P. mais non rapportés avec RISPERDAL oral, par classe de systèmes d'organes :**

### **Investigations**

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

### **Affections cardiaques**

Bradycardie.

### **Affections du système nerveux**

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.



## **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 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 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  $\geq 5\%$  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*

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  $\geq 5\%$  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.

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 « Enfants et adolescents »).

## **4.9. Surdosage**

Non modifié

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Non modifié

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Non modifié

### **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**

Non modifié

### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

### **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**ANNEXE IIIA**  
**ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### *Dénomination du médicament*

Non modifié

#### *Encadré*

Non modifié

#### *Sommaire notice*

Non modifié

### **1. QU'EST-CE QUE RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?**

#### *Classe pharmacothérapeutique*

Non modifié

#### *Indications thérapeutiques*

Non modifié.

### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé sécable ?**

#### *Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament*

Non modifié

#### *Contre-indications*

Non modifié

#### *Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

Non modifié

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

Non modifié

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Non modifié.

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

#### **Grossesse et allaitement**

Avant de prendre RISPERDAL, informez votre médecin si vous êtes enceinte ou essayez de devenir enceinte ou si vous allaitez. Votre médecin décidera si vous pouvez le prendre.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé RISPERDAL durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, problème de respiration et difficultés à s'alimenter.



Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### *Sportifs*

Non modifié.

#### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

Non modifié.

#### *Liste des excipients à effet notoire*

Non modifié

### **3. COMMENT PRENDRE RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé sécable ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

Non modifié

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

Non modifié

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

#### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié

#### *Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié

### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

#### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, RISPERDAL est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

**Contactez immédiatement votre médecin si vous :**

- Présentez des caillots sanguins veineux, particulièrement au niveau des jambes (les symptômes incluent gonflement, douleur et rougeur au niveau des jambes), qui peuvent se déplacer via les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons et provoquer une douleur dans la poitrine et une difficulté à respirer. Si vous ressentez un de ces symptômes, consultez immédiatement un médecin.
- Avez une démente et présentez un changement soudain de votre état mental ou une soudaine faiblesse ou un engourdissement de votre visage, bras ou jambes, spécialement d'un seul côté, ou une élocution inarticulée même pendant une période de temps courte. Ces derniers peuvent être les signes d'une attaque.
- Présentez de la fièvre, une raideur musculaire, une transpiration ou un état de conscience diminué (un trouble appelé « Syndrome Malin des Neuroleptiques »). Un traitement médical urgent peut être nécessaire.
- Etes un homme et présentez une érection prolongée ou douloureuse. Ceci est appelé priapisme. Un traitement médical urgent peut être nécessaire.
- Présentez des mouvements involontaires de la langue, de la bouche et du visage. L'arrêt de la rispéridone pourrait s'avérer nécessaire.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir :

**Effets indésirables très fréquents (surviennent chez plus d'1 patient sur 10) :**

- Parkinsonisme. C'est un terme médical qui inclut de nombreux symptômes. Chaque symptôme individuel peut survenir chez moins d'1 personne sur 10. Le parkinsonisme inclut : une augmentation de la sécrétion de salive ou une bouche humide, une raideur musculo-squelettique, de la salivation, des mouvements saccadés en pliant les jambes, des mouvements lents, réduits ou anormaux du corps, une absence d'expression du visage, une raideur musculaire, des petits pas, traînants, précipités, et une absence de mouvements normaux des bras au cours de la marche, un clignement persistant des yeux en réponse à des tapes sur le front (réflexe anormal).
- Maux de tête, difficultés pour s'endormir ou rester endormi.

**Effets indésirables fréquents (surviennent chez 1 à 10 patients sur 100) :**

- Somnolence, fatigue, incapacité à rester immobile, incapacité à rester assis sans bouger, irritabilité, anxiété, léthargie, sensation de vertige, diminution de l'attention, sensation d'épuisement, troubles du sommeil.
- Vomissement, diarrhée, constipation, nausée, augmentation de l'appétit, douleur ou gêne abdominale, mal de gorge, sensation de bouche sèche.
- Prise de poids, augmentation de la température corporelle, diminution de l'appétit.
- Difficultés à respirer, infection pulmonaire (pneumonie), grippe, infection des voies respiratoires, vision trouble, obstruction nasale, saignement de nez, toux.
- Infection urinaire, émission involontaire d'urines pendant la nuit.
- Tremblement, spasme musculaire, mouvements involontaires au niveau du visage ou des bras et des jambes, douleurs articulaires, douleurs dorsales, gonflement au niveau des bras et des jambes, douleurs au niveau des bras et des jambes.
- Eruption, rougeur cutanée.
- Accélération du rythme cardiaque, douleur thoracique.
- Augmentation de la prolactine dans le sang.

**Effets indésirables peu fréquents (surviennent chez 1 à 10 patients sur 1 000) :**

- Consommation excessive d'eau, incontinence fécale, soif, selles très dures, voix rauque ou modification de la voix.
- Diabète, taux élevé de sucre dans le sang.
- Infection pulmonaire due à l'inhalation de nourriture dans les voies respiratoires, infection de la vessie, conjonctivite, infection des sinus, infection virale, infection de l'oreille, angine, infection sous la peau, infection oculaire, infection de l'estomac, écoulement oculaire, infection fongique au niveau des ongles.
- Conduction électrique anormale du cœur, diminution de la tension artérielle en passant à la position debout, diminution de la tension artérielle, sensation de vertige après un changement de position du corps, tracé anormal de l'activité électrique du cœur (ECG), rythme cardiaque anormal, conscience des battements du cœur, accélération ou ralentissement du rythme cardiaque.
- Incontinence urinaire, douleur en urinant, besoin fréquent d'uriner.
- Confusion, trouble de l'attention, faible niveau de conscience, sommeil excessif, nervosité, élévation de l'humeur (manie), perte d'énergie et d'intérêt.
- Augmentation des enzymes hépatiques, diminution des globules blancs (dont ceux qui aident à vous protéger contre les infections bactériennes), diminution de l'hémoglobine ou nombre des globules rouges (anémie), augmentation des éosinophiles (type de globules blancs), augmentation de la créatine phosphokinase, diminution des plaquettes (cellules sanguines qui vous aident à arrêter les saignements), cholestérol et triglycérides (graisses) augmentés dans votre sang.
- Faiblesse musculaire, douleur musculaire, douleur de l'oreille, douleur du cou, gonflement des articulations, posture anormale, raideur des articulations, douleur thoracique musculo-squelettique, gêne au niveau du thorax.
- Lésion cutanée, trouble cutané, sécheresse de la peau, démangeaisons intenses au niveau de la peau, acné, perte de cheveux, inflammation de la peau due à des acariens, décoloration de la peau, épaissement de la peau, bouffée de chaleur, diminution de la sensibilité de la peau à la douleur ou au toucher, inflammation de la peau grasse.
- Absence de règles, dysfonctionnement sexuel, trouble de la fonction érectile, trouble de l'éjaculation, écoulement au niveau des seins, gonflement des seins chez l'homme, diminution de la libido, règles irrégulières, pertes vaginales.
- Perte de connaissance, trouble de la marche, lenteur, diminution de l'appétit entraînant une malnutrition et un poids corporel faible, sensation de tristesse, trouble de l'équilibre, allergie, œdème, trouble de l'élocution, frissons, coordination anormale, goût anormal.
- Hypersensibilité douloureuse à la lumière, augmentation du flux sanguin au niveau de l'œil, gonflement de l'œil, sécheresse oculaire, augmentation des larmes.

- Trouble des voies respiratoires, congestion des poumons, bruits de craquements respiratoires, difficulté pour parler, difficulté pour avaler, toux productive, son rauque/sifflement au cours de la respiration, syndrome de type grippal, congestion des sinus, congestion des voies respiratoires.
- Absence de réponse aux stimuli, perte de conscience, gonflement soudain des lèvres et des yeux accompagnés de difficultés à respirer, faiblesse ou insensibilité soudaines de la face, des bras ou des jambes, en particulier d'un seul côté, ou épisodes d'élocution confuse qui peuvent durer moins de 24 heures (elles sont appelées mini-attaques cérébrales ou attaques cérébrales), mouvements involontaires du visage, des bras, ou des jambes, bourdonnement d'oreille, œdème du visage.
- Incapacité à uriner ou évacuation incomplète de la vessie.

**Effets indésirables rares (surviennent chez 1 à 10 patients sur 10 000) :**

- Incapacité à atteindre l'orgasme, trouble menstruel.
- Pellicules.
- Allergie au produit, froideur au niveau des bras et des jambes, gonflement des lèvres, inflammation des lèvres.
- Glaucome, diminution de l'acuité visuelle, formation de croûtes au niveau du bord des paupières, révulsion oculaire.
- Absence d'émotion.
- Modification de la conscience avec augmentation de la température corporelle et spasmes musculaires, œdème sur tout le corps, syndrome de sevrage, diminution de la température corporelle.
- Respiration superficielle rapide, difficulté à respirer pendant le sommeil.
- Obstruction intestinale.
- Diminution de la circulation sanguine au niveau du cerveau.
- Diminution des globules blancs, sécrétion inappropriée d'une hormone qui contrôle le volume d'urine.
- Faiblesse musculaire et douleur musculaire (rhabdomyolyse), trouble de la motricité.
- Tremblements de la tête.
- Coma dû à un diabète non contrôlé.
- Jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse).
- Inflammation du pancréas.
- Faible taux de sucre dans le sang.

**Effets indésirables très rares (surviennent chez moins de 1 patient sur 10 000) :**

- Complications d'un diabète non contrôlé mettant en jeu le pronostic vital.

**Fréquence de survenue indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :**

- Réaction allergique grave entraînant des difficultés à respirer et un état de choc.
- Absence de granulocytes (un type de cellules blanches du sang qui vous aide à lutter contre les infections).
- Érection prolongée et douloureuse.
- Absorption de quantité excessive d'eau.

**RISPERDALCONSTA L.P.**

**Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec RISPERDALCONSTA L.P., une injection à libération prolongée. Même si vous n'avez pas été traité par des injections à libération prolongée de RISPERDALCONSTA L.P. mais si vous présentez un des symptômes suivants, parlez-en à votre médecin :**

- Infection intestinale.
- Abscesses sous la peau, sensation de picotements ou insensibilité cutanée, inflammation de la peau.
- Dépression.
- Convulsion.
- Clignement de l'œil.
- Sensation de tourner ou de tanguer.
- Battements lents du cœur, tension artérielle élevée.
- Mal de dent, spasme de la langue.
- Douleur au niveau du muscle fessier.
- Diminution de poids.

**Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

## 5. COMMENT CONSERVER RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé sécable ?

Non modifié

*Date de péremption*

Non modifié

*Conditions de conservation*

Non modifié

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Non modifié

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

### Titulaire

Non modifié

### Exploitant

Non modifié

### Fabricant

Non modifié

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié