

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rispéridone ..... 1,00 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 1 mg contient 131 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 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

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

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'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 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.

### **Événements indésirables cérébrovasculaires**

Dans des essais cliniques randomisés, contrôlés *versus* placebo chez les patients déments traités par certains antipsychotiques atypiques, un risque de survenue d'événements 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'événements 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.

### **Leucopénie, neutropénie et agranulocytose**

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont RISPERDAL. 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 RISPERDAL 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 10<sup>9</sup>/L) doivent arrêter RISPERDAL 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.

### **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 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.

## **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 RISPERDAL 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 RISPERDAL (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.

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. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

### **Effet de RISPERDAL sur d'autres médicaments**

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

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

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

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

### **Effets potentiels d'autres médicaments sur RISPERDAL**

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

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

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

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

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

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

Voir rubrique 4.4 concernant l'augmentation de la mortalité chez le patient âgé dément traité de façon concomitante par le furosémide.

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

### **Population pédiatrique**

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## **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.

### **Fertilité**

Comme avec d'autres médicaments antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2, RISPERDAL augmente le taux de prolactine. L'hyperprolactinémie peut inhiber la GnRH hypothalamique, entraînant une diminution de la sécrétion des gonadotrophines pituitaires. Par la suite, cela peut inhiber la fonction de reproduction en altérant la stéroïdogénèse gonadienne 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**

Non modifié\*

## **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (fréquence  $\geq 10\%$ ) 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 RISPERDAL. 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 ( $< 1/10\,000$ ).

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	Rare	Très rare
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	infection	
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	agranulocytose <sup>c</sup>	
Affections du système immunitaire			hypersensibilité	réaction anaphylactique <sup>c</sup>	
Affections endocriniennes		hyperprolactinémie <sup>a</sup>		sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose urinaire	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		prise de poids, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit	diabète <sup>b</sup> , hyperglycémie, polydipsie, perte de poids, anorexie, augmentation du cholestérol sanguin	intoxication à l'eau <sup>c</sup> , hypoglycémie, hyperinsulinémie <sup>c</sup> , augmentation des triglycérides sanguins	acidocétose diabétique
Affections psychiatriques	insomnie <sup>d</sup>	trouble sommeil, agitation, dépression, anxiété	manie, état confusionnel, diminution de la libido, nervosité, cauchemar	Émoussement affectif, anorgasmie	

Classes de Systèmes d'Organes	Effet indésirable				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système nerveux	sédation/somnolence, parkinsonisme <sup>d</sup> , céphalée	akathisie <sup>d</sup> , dystonie <sup>d</sup> , sensation vertigineuse, dyskinésie <sup>d</sup> , tremblement	dyskinésie tardive, ischémie cérébrovasculaire , non réponse aux stimuli, perte de conscience, diminution du niveau de conscience, convulsion <sup>d</sup> , syncope, hyperactivité psychomotrice, trouble de l'équilibre, coordination anormale, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie	syndrome malin des neuroleptiques, trouble cérébrovasculaire , coma diabétique, titubation céphalique	
Affections oculaires		vision trouble, conjonctivite	photophobie, sécheresse oculaire, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire	glaucome, trouble du mouvement oculaire, révulsion oculaire, croûtes au bord de la paupière, syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire) <sup>c</sup>	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			vertiges, acouphènes, douleur auriculaire		
Affections cardiaques		tachycardie	fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, électrocardiogramme anormal, palpitations	arythmie sinusale	
Affections vasculaires		hypertension	hypotension, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur	embolie pulmonaire, thrombose veineuse	

Classes de Systèmes d'Organes	Effet indésirable				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		dyspnée, douleur pharyngolaryngée , toux, épistaxis, congestion nasale	pneumonie d'aspiration, congestion pulmonaire, encrassement des voies respiratoires, râles, sifflements, dysphonie, trouble respiratoire	syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation	
Affections gastro-intestinales		douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire.	incontinence fécale, fécalome, gastro-entérite, dysphagie, flatulence	pancréatite, occlusion intestinale, gonflement de la langue, chéilité	
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	toxidermie, pellicules	angioedème
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	rhabdomyolyse	
Affections du rein et des voies urinaires		incontinence urinaire	pollakiurie, rétention urinaire, dysurie		
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				syndrome de sevrage médicamenteux néonatal <sup>c</sup>	

Classes de Systèmes d'Organes	Effet indésirable				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections des organes de reproduction et du sein			dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, aménorrhée, trouble menstruel <sup>d</sup> , gynécomastie, galactorrhée, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire, gêne mammaire, écoulement vaginal	priapisme <sup>c</sup> , menstruation retardée, engorgement mammaire, accroissement mammaire, écoulement mammaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		œdème <sup>d</sup> , 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	hypothermie, diminution de la température corporelle, froideur des extrémités, syndrome de sevrage médicamenteux, induration <sup>c</sup>	
Affections hépatobiliaires			augmentation des transaminases, augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques	jaunisse	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		chute	douleur liée aux procédures		

<sup>a</sup> Une hyperprolactinémie peut dans certains cas conduire à une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une galactorrhée.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Non observé lors des études cliniques avec RISPERDAL mais observé dans l'environnement post commercialisation avec la rispéridone.

<sup>d</sup> 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, pleurotonus, 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 RISPERDAL.

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 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.

#### 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  $\geq 5\%$  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 »).

## **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. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9. Surdosage**

Non modifié

## **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-HT<sub>2</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub>. La rispéridone se lie également aux récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques et, à un moindre degré, aux récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> et alpha<sub>2</sub>-adrénergiques. La rispéridone n'a pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques. Bien que la rispéridone soit un puissant antagoniste D<sub>2</sub>, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle diminue moins la motricité et entraîne moins de catalepsie que les 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 3<sup>ème</sup> 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 que agressivité, agitation, psychose, déambulation et troubles affectifs a été démontrée dans 3 études, en double aveugle, contrôlées versus placebo chez 1150 patients âgés avec une démence modérée à sévère. Une étude a été réalisée à doses fixes de 0,5, 1, et 2 mg/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**

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

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

#### Absorption

La rispéridone est complètement absorbée après administration orale, atteignant le pic des concentrations plasmatiques en 1 à 2 heures. La biodisponibilité orale absolue de la rispéridone est de 70 % (CV=25 %). La biodisponibilité relative de la rispéridone à partir du comprimé est de 94 % (CV = 10 %) comparé à une solution. L'absorption n'est pas modifiée par la nourriture et en conséquence la rispéridone peut être prise avec ou en dehors des repas. L'état d'équilibre de la rispéridone est atteint en 1 jour chez la majorité des patients. L'état d'équilibre de la 9-hydroxy-rispéridone est atteint 4-5 jours après administration.

#### Distribution

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

### **Biotransformation et Elimination**

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

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

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

### **Patients pédiatriques**

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

### **Sexe, origine ethnique et tabagisme**

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

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Non modifié

## **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**

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**

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 MARCHE****Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

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

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 THERMOSOUDÉS**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

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

**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*

RISPERDAL est utilisé dans les cas suivants:

- La schizophrénie, où vous pouvez voir, entendre ou percevoir des choses qui ne sont pas là, avoir des croyances erronées ou ressentir une suspicion inhabituelle, ou vous sentir confus.
- L'épisode maniaque, au cours duquel vous pouvez vous sentir excité, avoir une élévation de l'humeur, être agité, enthousiaste ou hyperactif. L'épisode maniaque survient au cours d'une maladie appelée « trouble bipolaire ».
- Le traitement à court terme (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les personnes présentant une maladie d'Alzheimer qui peuvent nuire à elles-mêmes ou aux autres. Des traitements alternatifs non médicamenteux doivent avoir été utilisés au préalable.
- Le traitement à court terme (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les enfants (ayant au moins 5 ans) et les adolescents présentant un déficit intellectuel et des troubles des conduites.

RISPERDAL peut aider à atténuer les symptômes de votre maladie et empêcher vos symptômes de réapparaître.

## 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*

**Ne prenez jamais RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé sécable dans les cas suivants :**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la rispéridone, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous n'êtes pas certain que ce qui précède s'applique à vous, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre RISPERDAL.

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

**Faites attention avec RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé sécable :**

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre RISPERDAL si :

- Vous avez un problème cardiaque. Les exemples incluent un rythme cardiaque irrégulier ou si vous êtes sujet à une tension artérielle basse ou si vous utilisez des médicaments pour votre tension artérielle. RISPERDAL peut entraîner une baisse de la tension artérielle. Votre dose pourra nécessiter une adaptation.

- Vous avez connaissance de tout facteur qui pourrait favoriser la survenue d'un accident vasculaire cérébral, tel qu'une tension artérielle élevée, un trouble cardiovasculaire ou des troubles des vaisseaux sanguins du cerveau.
- Vous avez déjà présenté des mouvements involontaires de la langue, de la bouche et du visage.
- Vous avez déjà eu des symptômes incluant une température élevée, une raideur musculaire, une transpiration, ou un état de conscience diminué (également connu comme le Syndrome Malin des Neuroleptiques).
- Vous avez une maladie de Parkinson ou une démence.
- Vous savez que vous avez eu par le passé un faible taux de globules blancs (qui peut ou non avoir été causé par d'autres médicaments).
- Vous êtes diabétique.
- Vous êtes épileptique.
- Vous êtes un homme et vous avez déjà eu une érection prolongée ou douloureuse.
- Vous avez des difficultés à contrôler votre température corporelle ou une température élevée.
- Vous avez des problèmes rénaux.
- Vous avez des problèmes hépatiques.
- Vous avez un niveau anormalement élevé d'hormone prolactine dans votre sang ou si vous avez une tumeur potentiellement liée à la prolactine.
- Vous ou quelqu'un de votre famille avez des antécédents de formation de caillots sanguins, car la prise d'antipsychotiques a été associée à la formation de caillots sanguins.

Si vous n'êtes pas certain que ce qui précède s'applique à vous, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser RISPERDAL.

Puisqu'un taux dangereusement faible d'un certain type de globules blancs nécessaires pour lutter contre les infections dans votre sang a été très rarement observé chez les patients prenant RISPERDAL, votre médecin peut vérifier votre numération de globules blancs.

RISPERDAL peut entraîner une prise de poids. Une prise de poids importante peut nuire à votre santé. Votre médecin doit régulièrement mesurer votre poids.

Puisque des diabètes ou la détérioration de diabètes préexistants ont été observés avec les patients prenant RISPERDAL, votre médecin doit vérifier les signes d'un taux élevé de sucre dans le sang. Chez les patients ayant un diabète préexistant, le glucose présent dans le sang doit être régulièrement contrôlé.

Pendant une opération des yeux pour une nébulosité du cristallin (cataracte), la pupille (le cercle noir au centre de votre œil) peut ne pas se dilater correctement. De même, l'iris (la partie colorée de l'œil) peut devenir flasque pendant l'intervention et ceci pourrait entraîner une lésion oculaire. Si vous devez être opéré des yeux, assurez-vous d'informer votre ophtalmologiste que vous prenez actuellement ce médicament.

### **Personnes âgées démentes**

Chez les personnes âgées démentes, il y a une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral. Vous ne devez pas prendre de rispéridone si votre démence est causée par un accident vasculaire cérébral.

Au cours du traitement par la rispéridone vous devez voir fréquemment votre médecin.

Un traitement médical doit être immédiatement mis en place si vous ou la personne qui s'occupe de vous remarquez un changement brutal de votre état mental ou une soudaine faiblesse ou insensibilité au niveau du visage, des bras ou des jambes, en particulier d'un seul côté, ou une élision confuse même pendant une période de temps courte. Ces symptômes peuvent être des signes d'accident vasculaire cérébral.

### **Enfants et adolescents**

Avant de débuter un traitement dans le trouble des conduites, les autres causes de comportement agressif doivent avoir été exclues.

Si au cours du traitement par la rispéridone une fatigue survient, une modification de l'heure d'administration peut améliorer les difficultés attentionnelles.

Avant de débuter le traitement, votre poids ou celui de votre enfant pourra être mesuré et il pourra être contrôlé régulièrement au cours du traitement.

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

#### **Prise d'autres médicaments :**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

**Il est particulièrement important de parler avec votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des produits suivants :**

- Médicaments agissant au niveau de votre cerveau pour vous aider à vous calmer (benzodiazépines) ou certains médicaments de la douleur (opiacés), médicaments contre l'allergie (certains antihistaminiques), la rispéridone pouvant augmenter l'effet sédatif de tous ces médicaments.
- Médicaments qui peuvent changer l'activité électrique de votre cœur, tels que les médicaments contre le paludisme, les problèmes de rythme cardiaque, les allergies (antihistaminiques), certains antidépresseurs ou d'autres médicaments destinés à des problèmes mentaux.
- Médicaments qui entraînent un ralentissement des battements du cœur.
- Médicaments qui entraînent une baisse du potassium dans le sang (par exemple, certains diurétiques).
- Médicaments qui traitent la tension artérielle augmentée. RISPERDAL peut diminuer la tension artérielle.
- Médicaments de la maladie de Parkinson (par exemple lévodopa).
- Comprimés facilitant l'élimination des urines (diurétiques) utilisés dans les problèmes cardiaques ou les gonflements de certaines parties de votre corps dus à une accumulation de quantités trop importantes d'eau (par exemple furosémide ou chlorothiazide). RISPERDAL pris seul ou avec du furosémide peut entraîner une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ou de décès chez les personnes âgées démentes.

**Les médicaments suivants peuvent diminuer l'effet de la rispéridone :**

- Rifampicine (un médicament pour traiter certaines infections).
- Carbamazépine, phénytoïne (médicaments de l'épilepsie).
- Phénobarbital.

Si vous commencez ou arrêtez un traitement avec ces médicaments vous pourriez avoir besoin d'une dose différente de rispéridone.

**Les médicaments suivants peuvent augmenter l'effet de la rispéridone :**

- Quinidine (utilisée dans certains types de maladie du cœur).
- Antidépresseurs tels que paroxétine, fluoxétine, antidépresseurs tricycliques.
- Médicaments appelés bêta-bloquants (utilisés pour traiter une tension artérielle élevée).
- Phénothiazines (médicaments utilisés dans le traitement des psychoses ou pour calmer).
- Cimétidine, ranitidine (qui bloquent l'acidité de l'estomac).

Si vous commencez ou arrêtez un traitement avec ces médicaments vous pourriez avoir besoin d'une dose différente de rispéridone.

Si vous n'êtes pas certain que ce qui précède s'applique à vous, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser RISPERDAL.

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

**Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans nourriture. Vous devez éviter de boire de l'alcool pendant le traitement par RISPERDAL.

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

Non modifié

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

**Grossesse, allaitement et fertilité**

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. 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.
- RISPERDAL peut augmenter votre taux d'une hormone appelée « prolactine » qui peut avoir un impact sur la fécondité (voir QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?)

***Sportifs***

Non modifié.

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

Non modifié.

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

### **RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé sécable contient du lactose :**

Ce médicament contient du lactose, un type de sucre. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

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

### ***Instructions pour un bon usage***

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

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

#### **La dose recommandée est la suivante :**

##### **Dans le traitement de la schizophrénie**

###### **Adultes**

- La dose usuelle initiale est de 2 mg par jour, elle peut être augmentée à 4 mg par jour le second jour.
- Votre dose pourra ensuite être adaptée par votre médecin en fonction de la façon dont vous répondez au traitement.
- La majorité des personnes se sentent mieux avec des doses journalières de 4 à 6 mg.
- Cette dose totale journalière peut être divisée en une ou deux prises. Votre médecin vous indiquera ce qui est le mieux pour vous.

###### **Personnes âgées**

- Votre dose initiale sera normalement de 0,5 mg deux fois par jour.
- Votre dose pourra ensuite être progressivement augmentée par votre médecin à 1 mg jusqu'à 2 mg deux fois par jour.
- Votre médecin vous indiquera ce qui est le mieux pour vous.

##### **Dans le traitement des accès maniaques**

###### **Adultes**

- Votre dose initiale sera généralement de 2 mg une fois par jour.
- Votre dose pourra être progressivement augmentée par votre médecin en fonction de votre réponse au traitement.
- La majorité des personnes se sentent mieux avec des doses de 1 à 6 mg une fois par jour.

###### **Personnes âgées**

- Votre dose initiale sera généralement de 0,5 mg deux fois par jour.
- Votre dose pourra être progressivement augmentée par votre médecin à 1 mg jusqu'à 2 mg deux fois par jour en fonction de votre réponse au traitement.

##### **Dans le traitement de l'agressivité persistante chez les personnes présentant une démence d'Alzheimer.**

###### **Adultes (Personnes âgées incluses)**

- Votre dose initiale sera généralement de 0,25 mg deux fois par jour.
- Votre dose pourra être progressivement augmentée par votre médecin en fonction de votre réponse au traitement.
- La majorité des personnes se sentent mieux avec 0,5 mg deux fois par jour. Certains patients peuvent avoir besoin de 1 mg deux fois par jour.
- La durée du traitement chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer ne doit pas dépasser 6 semaines.

##### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne doivent pas être traités par RISPERDAL pour la schizophrénie ou les accès maniaques.

## **Dans le traitement du trouble des conduites**

La dose dépendra du poids de votre enfant:

### Pour un enfant de moins de 50 kg

- La dose initiale sera normalement de 0,25 mg une fois par jour.
- La dose pourra être augmentée tous les deux jours par paliers de 0,25 mg par jour.
- La dose d'entretien usuelle est de 0,25 mg à 0,75 mg une fois par jour.

### Pour un enfant de 50 kg ou plus

- La dose initiale sera normalement de 0,5 mg une fois par jour.
- La dose pourra être augmentée tous les deux jours par paliers de 0,5 mg par jour.
- La dose d'entretien usuelle est de 0,5 mg à 1,5 mg une fois par jour.

La durée du traitement dans le trouble des conduites ne doit pas dépasser 6 semaines.

Les enfants de moins de 5 ans ne doivent pas être traités par RISPERDAL pour un trouble des conduites.

## **Patients présentant des problèmes rénaux ou hépatiques**

Indépendamment de la maladie à traiter, toutes les doses initiales et les doses suivantes de rispéridone doivent être diminuées par deux.

L'augmentation des doses doit être plus lente chez ces patients.

La rispéridone doit être utilisée avec prudence chez ce groupe de patients.

## **Mode d'administration**

Vous devez avaler votre comprimé avec de l'eau.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé si vous éprouvez des difficultés à l'avaler en entier.

### 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, ce médicament peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde Informez 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 un médecin immédiatement.
- Avez une démence et présentez un changement soudain de votre état mental ou une soudaine faiblesse ou engourdissement du visage, des bras ou des jambes, surtout d'un côté, ou des troubles de l'élocution, même pendant une courte période de temps. Ceux-ci peuvent être des signes d'un accident vasculaire cérébral.
- Présentez de la fièvre, une raideur musculaire, des sueurs ou une baisse du niveau de la conscience (un trouble appelé « Syndrome Malin des Neuroleptiques »). Un traitement médical immédiat peut être nécessaire.
- Etes un homme et présentez une érection prolongée ou douloureuse. C'est ce que l'on appelle priapisme. Un traitement médical immédiat peut être nécessaire.
- Présentez des mouvements rythmiques involontaires de la langue, de la bouche et du visage. L'arrêt de la rispéridone peut-être nécessaire.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir :

**Effets indésirables très fréquents (affectent plus d'1 personne sur 10) :**

- Difficulté à s'endormir ou à rester endormi.
- Parkinsonisme : Cet état peut inclure des mouvements lents ou altérés, une sensation de raideur ou de crampes musculaires (rendant vos mouvements saccadés), et parfois même une sensation de mouvement « gelés » et redémarrant ensuite. D'autres signes de parkinsonisme incluent une marche trainante et lente, un tremblement au repos, une augmentation de la salive et/ou baver, et une perte d'expression du visage.
- Sensation d'être endormi ou moins alerte.
- Maux de tête.

**Effets indésirables fréquents (affectent 1 à 10 personnes sur 100) :**

- Pneumonie, infection thoracique (bronchite), symptômes du rhume, sinusite.
- Infection urinaire, infection de l'oreille, syndrome grippal.
- RISPERDAL peut augmenter votre taux d'une hormone appelée « prolactine » retrouvé grâce à un test sanguin (ce qui peut ou non causer des symptômes). Lorsque les symptômes d'un taux élevé de prolactine apparaissent, ils peuvent inclure chez les hommes un gonflement des seins, une difficulté à avoir ou maintenir une érection, ou d'autres troubles sexuels. Chez les femmes, ils peuvent inclure une gêne mammaire, un écoulement de lait au niveau des seins, une absence des règles, ou d'autres problèmes avec vos règles.
- Prise de poids, augmentation ou diminution de l'appétit.
- Trouble du sommeil, irritabilité, dépression, anxiété, agitation.
- Dystonie : C'est un état impliquant une contraction involontaire lente ou soutenue des muscles. Bien que n'importe quelle partie du corps peut être touchée (et peut entraîner une posture anormale), la dystonie implique souvent les muscles du visage, y compris des mouvements anormaux des yeux, de la bouche, de la langue ou de la mâchoire.
- Sensation vertigineuse.
- Dyskinésie : C'est un état impliquant des mouvements musculaires involontaires, et peut inclure des mouvements répétitifs, spastiques ou tordus, ou des secousses.
- Tremblement (secousse).
- Vision floue, infection de l'œil ou « œil rose ».
- Rythme cardiaque rapide, hypertension artérielle, essoufflement.
- Maux de gorge, toux, saignements de nez, nez bouché.
- Douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, indigestion, sécheresse buccale, mal de dent.
- Eruption cutanée, rougeurs de la peau.
- Spasmes musculaires, douleur osseuse ou musculaire, douleur dorsale, douleur articulaire.
- Incontinence urinaire (émission involontaire d'urines).
- Gonflement du corps, des bras ou des jambes, fièvre, douleur de poitrine, faiblesse, fatigue (épuisement), douleur.
- Chute.

**Effets indésirables peu fréquents (affectent 1 à 10 personnes sur 1 000) :**

- Infection des voies respiratoires, infection de la vessie, infection de l'œil, infection des amygdales, infection fongique des ongles, infection cutanée, une infection limitée à une seule zone de la peau ou à une partie du corps, infection virale, inflammation cutanée causée par des acariens.
- Diminution d'un type de globules blancs qui aident à vous protéger contre les infections.
- Diminution du nombre de globules blancs, diminution des plaquettes (cellules sanguines qui vous aident à arrêter les saignements), anémie, diminution des globules rouges, augmentation des éosinophiles (un type de globules blancs) dans votre sang.
- Réaction allergique.
- Diabète ou aggravation de diabète, augmentation du taux de sucre dans le sang, consommation excessive d'eau.
- Perte de poids, perte d'appétit entraînant malnutrition et faible poids corporel.
- Augmentation du cholestérol dans votre sang.
- Humeur exaltée (manie), confusion, diminution du désir sexuel, nervosité, cauchemars.
- Dyskinésie tardive (mouvements saccadés ou secousses que vous ne pouvez pas contrôler au niveau de votre visage, langue, ou d'autres parties de votre corps). Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez des mouvements rythmiques involontaires de la langue, de la bouche et du visage. L'arrêt de RISPERDAL peut être nécessaire.

- Perte soudaine de l'arrivée de sang au niveau du cerveau (accident vasculaire cérébral ou « mini » attaque cérébrale).
- Non réponse aux stimuli, perte de conscience, faible niveau de conscience.
- Convulsions (crises), évanouissement.
- Besoin impératif de bouger des parties de votre corps, trouble de l'équilibre, anomalie de la coordination, sensation vertigineuse lors du passage à la position debout, perturbation de l'attention, problème d'élocution, perte ou altération du goût, sensation de la peau à la douleur et au toucher diminuée, sensation de picotement, de piqûre, ou un engourdissement de la peau.
- Hypersensibilité des yeux à la lumière, sécheresse oculaire, augmentation des larmes, rougeur des yeux.
- Sensation de tournoiement (vertige), bourdonnement dans les oreilles, douleur de l'oreille.
- Fibrillation auriculaire (rythme cardiaque anormal), interruption de la conduction entre les parties supérieure et inférieure du cœur, conduction électrique anormale du cœur, allongement de l'intervalle QT de votre cœur, ralentissement du rythme cardiaque, tracé électrique anormal du cœur (électrocardiogramme ou ECG), sentiment de battements ou pulsations dans votre poitrine (palpitations).
- Tension artérielle basse, tension artérielle basse en position debout (par conséquent, certaines personnes prenant RISPERDAL peuvent se sentir faibles, mal ou s'évanouir lorsqu'elles se mettent debout ou se redressent soudainement), bouffées de chaleur.
- Pneumonie causée par l'inhalation d'aliments, congestion pulmonaire, congestion des voies respiratoires, crépitements pulmonaires, respiration sifflante, maux de gorge, troubles des voies respiratoires.
- Infection de l'estomac ou des intestins, incontinence fécale, selles très dures, difficultés à avaler, flatulence.
- Urticaire, démangeaison, perte de cheveux, épaissement de la peau, eczéma, sécheresse cutanée, décoloration de la peau, acné, démangeaison squameuse du cuir chevelu ou de la peau, troubles cutanés, lésions cutanées.
- Augmentation des CPK (créatine phosphokinase) dans votre sang, enzyme qui est parfois libérée lors de rupture musculaire.
- Posture anormale, raideur articulaire, enflure des articulations, faiblesse musculaire, douleur au cou.
- Envies fréquentes d'uriner, incapacité à uriner, douleur en urinant.
- Dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation.
- Perte des règles, absence de menstruation ou autres problèmes avec vos règles (chez la femme).
- Développement des seins chez les hommes, écoulement de lait au niveau des seins, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire, gêne mammaire, écoulement vaginal.
- Gonflement du visage, de la bouche, des yeux ou des lèvres.
- Frissons, augmentation de la température corporelle.
- Changement dans votre façon de marcher.
- Sensation de soif, sensation de malaise, gêne au niveau de la poitrine, ne pas se sentir bien, gêne.
- Augmentation des transaminases hépatiques dans votre sang, augmentation des GGT (une enzyme hépatique appelée gamma-glutamyltransférase) dans votre sang, augmentation des enzymes du foie de votre sang.
- Douleur liée à l'administration.

#### **Effets indésirables rares (affectent 1 à 10 personnes sur 10 000) :**

- Infection.
- Sécrétion inappropriée d'une hormone qui contrôle le volume d'urine.
- Présence de sucre dans les urines, hypoglycémie, taux élevé de triglycéride sanguin (un type de graisse).
- Manque d'émotion, incapacité à atteindre l'orgasme.
- Syndrome malin des neuroleptiques (confusion, réduction ou perte de la conscience, forte fièvre, raideur musculaire sévère).
- Problèmes de vaisseaux sanguins dans le cerveau.
- Coma dû à un diabète non contrôlé.
- Secousses de la tête.
- Glaucome (augmentation de la pression dans le globe oculaire), problèmes dans les mouvements de vos yeux, yeux roulants, formation de croûtes au niveau du bord des paupières.
- Problèmes oculaires pendant une chirurgie de la cataracte. Pendant une chirurgie de la cataracte, un état appelé syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) peut survenir si vous prenez ou avez pris RISPERDAL Si vous avez besoin d'une chirurgie de la cataracte, assurez-vous d'informer votre ophtalmologiste que vous prenez ou avez pris ce médicament.
- Nombre dangereusement faible d'un certain type de globules blancs nécessaires pour lutter contre les infections dans votre sang.
- Réaction allergique sévère caractérisée par de la fièvre, la bouche, visage, lèvre ou langue gonflée, un essoufflement, des démangeaisons, une éruption cutanée et parfois une chute de la tension artérielle.
- Prise excessive d'eau pouvant être dangereuse.

- Battement cardiaque irrégulier.
- Caillot sanguin dans les jambes, caillot sanguin dans les poumons.
- Difficultés à respirer pendant le sommeil (apnée du sommeil), respiration rapide et superficielle.
- Inflammation du pancréas, obstruction intestinale.
- Gonflement de la langue, lèvres gercées, éruption cutanée liée au médicament.
- Pellicules.
- Cassure des fibres musculaires et douleurs musculaires (rhabdomyolyse).
- Retard des règles, élargissement des glandes mammaires, élargissement des seins, écoulements mammaires.
- Augmentation de l'insuline (hormone qui contrôle le niveau de sucre sanguin) dans votre sang.
- Priapisme (érection prolongée du pénis qui peut nécessiter un traitement chirurgical).
- Durcissement de la peau.
- Température corporelle diminuée, diminution de la température corporelle, refroidissement des bras et des jambes.
- Symptôme de sevrage médicamenteux.
- Jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse).

**Effets indésirables très rares (affectent moins de 1 personne sur 10 000) :**

- Complications d'un diabète non contrôlé pouvant engager le pronostic vital.
- Réaction allergique grave avec un gonflement qui peut impliquer la gorge et entraîner des difficultés respiratoires.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec l'utilisation d'un autre médicament appelé la palipéridone qui est très similaire à la rispéridone, donc ils peuvent être aussi attendus avec RISPERDAL : battements du cœur rapides lors du passage à la position debout.

**Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents**

En général, les effets indésirables chez les enfants sont présumés être similaires à ceux des adultes.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus souvent chez les enfants et les adolescents (5 à 17 ans) que chez les adultes : avoir envie de dormir ou se sentir moins alerte, fatigue (épuisement), maux de tête, augmentation de l'appétit, vomissements, symptômes du rhume, congestion nasale, douleurs abdominales, sensation de vertiges, toux, fièvre, tremblements (secousses), diarrhée et incontinence (absence de contrôle) urinaire.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

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

Non modifié

***Date de péremption***

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette ou la boîte.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

***Conditions de conservation***

Non modifié

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### *Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

### *Forme pharmaceutique et contenu*

#### **Qu'est ce que RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé sécable et contenu de l'emballage extérieur ?**

Les comprimés pelliculés de RISPERDAL sont conditionnés sous plaquettes thermoformées PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé sécable blanc, de forme oblongue.

Les comprimés pelliculés sont gravés sur un côté avec RIS 1.

Boîte de 20, 30 ou 60 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### *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