

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **RISPERDAL**®

comprimés de rispéridone, norme interne
à 0,25, 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg

tartrate de rispéridone en solution orale
rispéridone à 1 mg/ml

Pr **RISPERDAL**® **M-TAB**®

comprimés de rispéridone à dissolution orale
à 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg

Antipsychotique

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

www.janssen.ca

Date de préparation :
14 avril 1993

Date de révision :
30 janvier 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 160609

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2013 Janssen Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	28
SURDOSAGE	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	38
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	38
ESSAIS CLINIQUES	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
TOXICOLOGIE	45
RÉFÉRENCES	54
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	59

Pr RISPARDAL®

comprimés de rispéridone, norme interne
à 0,25, 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg

tartrate de rispéridone en solution orale
rispéridone à 1 mg/ml

Pr RISPARDAL® M-TAB®

comprimés de rispéridone à dissolution orale
à 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg

Antipsychotique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et dosage	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
orale	comprimés à 0,25, 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg	lactose
	solution à 1 mg/ml	aucun
	comprimés à dissolution orale à 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg	aspartame <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ADULTES

Schizophrénie

RISPARDAL® (rispéridone) est indiqué pour le traitement aigu et le traitement d'entretien de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés. Des essais cliniques contrôlés ont démontré que RISPARDAL® améliorerait à la fois les symptômes positifs et les symptômes négatifs de la schizophrénie.

L'efficacité de RISPARDAL® a été démontrée dans le maintien de l'amélioration clinique au cours d'un traitement à long terme (1 an).

Démence grave – Traitement symptomatique des comportements inappropriés

Dans les cas de démence grave, RISPERDAL[®] peut être utile pour le traitement symptomatique à court terme des comportements inappropriés liés à l'agressivité et/ou à la psychose. Le traitement par RISPERDAL[®] n'a eu aucun effet sur d'autres troubles comportementaux observés dans cette population de patients, ni sur le degré d'avancement de la maladie (voir *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES*).

On recommande aux médecins d'évaluer les risques et avantages de l'utilisation de RISPERDAL[®] chez les patients âgés atteints de démence, en tenant compte des prédicteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ou des affections cardiovasculaires existantes chez le patient individuel (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Trouble bipolaire – Manie

RISPERDAL[®] est indiqué en monothérapie pour le traitement aigu des épisodes maniaques associés au trouble bipolaire I.

L'efficacité de RISPERDAL[®] dans le traitement de la manie aiguë bipolaire a été démontrée par trois essais contrôlés par placebo d'une durée de trois semaines chacun. L'innocuité et l'efficacité de RISPERDAL[®] pour un traitement de longue durée ainsi que comme traitement préventif dans le trouble bipolaire n'ont pas été évaluées. Les médecins qui décident de prescrire RISPERDAL[®] pour des périodes prolongées devraient réévaluer périodiquement les risques et les avantages à long terme de ce médicament pour chaque patient (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Gériatrie (> 65 ans) :

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – Encadré **Mises en garde et précautions importantes** et **Populations particulières**.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de RISPERDAL[®] chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

RISPERDAL[®] (rispéridone) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter : **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence

Le risque de décès chez les patients âgés atteints de démence et traités avec des antipsychotiques atypiques est plus élevé que chez ceux recevant un placebo. L'analyse de treize essais contrôlés par placebo portant sur plusieurs antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) et regroupant ce type de patients a révélé une augmentation moyenne du risque de décès par un facteur de 1,6 chez les patients traités par le médicament. Bien que les causes de décès aient été variées, la plupart des décès semblaient être d'origine cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex. pneumonie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières, Patients gériatriques atteints de démence).

Généralités

Régulation de la température corporelle

Les médicaments antipsychotiques peuvent perturber la capacité de l'organisme à diminuer la température centrale du corps. Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit RISPERDAL[®] (rispéridone) à des patients sujets à subir des conditions pouvant favoriser l'élévation ou la baisse de la température centrale, conditions telles que l'exercice intensif, l'exposition à des températures extrêmement chaudes ou froides, l'administration concomitante de médicaments à action anticholinergique ou l'exposition à des situations déshydratantes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES - Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation**).

Phénylcétonurie

La phénylalanine entre dans la composition de l'aspartame. Les comprimés RISPERDAL[®] M-TAB[®] (rispéridone) contiennent de la phénylalanine (0,14, 0,28, 0,42-0,56, 0,63 et 0,84 mg par comprimé de 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg, respectivement).

Intervalle QT

Comme avec les autres antipsychotiques, il faut être prudent lors de la prescription de RISPERDAL[®] chez les patients aux antécédents d'arythmie cardiaque, chez les patients avec un syndrome du QT long congénital, et en association avec des médicaments connus pour allonger l'espace QT.

Carcinogénèse et mutagénèse

Carcinogénèse

Des études de carcinogénicité ont été menées sur des souris Swiss albinos et des rats Wistar. La rispéridone était administrée dans la ration alimentaire à des doses de 0,63 mg/kg, 2,5 mg/kg et 10 mg/kg pendant 18 mois pour les souris et 25 mois pour les rats. Ces doses correspondaient à 2,4, 9,4 et 37,5 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain (DMRH) (16 mg/jour) exprimée en mg/kg. En se basant sur une posologie en mg/m², ces doses correspondaient à 0,2, 0,75 et 3 fois la DMRH (dans le cas des souris) ou à 0,4, 1,5 et 6 fois la DMRH (dans le cas des

rats). On n'a pas atteint une dose maximale tolérable pour la souris mâle. On a observé une augmentation statistiquement significative du nombre d'adénomes de l'hypophyse, d'adénomes du pancréas endocrine ainsi que d'adénocarcinomes de la glande mammaire. Les multiples de la DMRH exprimée en mg/m² (mg/kg) auxquels ces tumeurs sont survenues sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1.1 : Résumé des études de carcinogénicité menées sur des souris et des rats

Type de tumeur	Espèce	Sexe	Multiples de la dose maximale chez l'être humain exprimée en mg/m ² (mg/kg)	
			Niveau le plus bas entraînant un effet	Niveau le plus élevé n'entraînant aucun effet
Adénome de l'hypophyse	souris	femelle	0,75 (9,4)	0,2 (2,4)
Adénome du pancréas endocrine	rat	mâle	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)
Adénocarcinome de la glande mammaire	souris	femelle	0,2 (2,4)	aucun
	rat	femelle	0,4 (2,4)	aucun
	rat	mâle	6,0 (37,5)	1,5 (9,4)
Néoplasme de la glande mammaire, total	rat	mâle	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)

Il a été montré que les antipsychotiques entraînaient une élévation chronique des taux de prolactine chez les rongeurs. Les taux sériques de prolactine n'ont pas été mesurés au cours des études de carcinogénicité de la rispéridone. Cependant, les dosages réalisés lors d'études de toxicité subchronique ont montré que la rispéridone augmentait de cinq à six fois les taux de prolactine sérique chez les souris et les rats pour des doses identiques à celles utilisées dans le cadre des études de carcinogénicité. Des augmentations d'incidence des tumeurs de l'hypophyse, des glandes endocrines et de la glande mammaire ont été observées chez les rongeurs après administration chronique d'autres agents antipsychotiques, et une médiation par la prolactine est présumée. En ce qui concerne le risque chez l'être humain, la pertinence des constatations de tumeurs endocrines à médiation prolactinique chez les rongeurs est inconnue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Endocrinien/métabolisme**).

Mutagenèse

La rispéridone n'a produit aucun effet mutagène lors des tests suivants : test de la réparation de l'ADN (hépatocytes de rat), test des mutations réverses d'Ames (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*), test de mutation génique dans des cellules de mammifère (culture de lymphomes de souris), test de récessivité létale liée au sexe (*Drosophila melanogaster*), test des aberrations chromosomiques (lymphocytes humains et cellules pulmonaires de hamster chinois) et test du micronoyau (cellules de moelle osseuse de souris).

Troubles de la reproduction

Dans trois études de reproduction (deux études de segment I et une étude sur plusieurs générations) menées sur des rats Wistar, la rispéridone (0,16 à 5 mg/kg) a perturbé l'accouplement, mais n'a pas eu d'effet sur la fertilité à des doses en mg/m² comprises entre 0,1 et 3 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain (DMRH). L'effet semblait être lié

aux femelles car on n'a pas relevé de modification du comportement d'accouplement au cours de l'étude de segment I durant laquelle seuls les mâles ont été traités. Au cours d'une étude subchronique chez des chiens beagle recevant de la rispéridone à raison de 0,31 à 5 mg/kg, la motilité et la concentration des spermatozoïdes étaient réduites aux doses correspondant à 0,6 à 10 fois la DMRH exprimée en mg/m². Une diminution du taux de testostérone sérique proportionnelle à la dose a également été observée aux mêmes doses. Le taux de testostérone sérique et les paramètres concernant les spermatozoïdes se sont partiellement rétablis, mais sont demeurés moins élevés après l'arrêt du traitement. Aucune dose dépourvue d'effet n'a été relevée chez le rat ni chez le chien.

Cardiovasculaire

Pendant les essais cliniques, on a observé que RISPERDAL[®] provoquait de l'hypotension orthostatique et de la tachycardie, en particulier pendant la période initiale d'ajustement posologique et pendant les premières semaines du traitement. De rares cas de syncope, d'arythmies cardiaques et de bloc AV du premier degré ont été signalés. En post-commercialisation, on a aussi observé des cas d'hypotension cliniquement significative lors de la coadministration de rispéridone et d'un traitement antihypertenseur. On peut réduire le risque d'hypotension excessive ou de syncope en limitant la dose initiale à 1-2 mg par jour en une ou deux prises chez les patients adultes et à 0,25-0,5 mg deux fois par jour chez des populations spécifiques de patients, puis en augmentant la dose progressivement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). En cas d'hypotension, on doit envisager une réduction de la dose.

Les patients ayant des antécédents de troubles cardiaques cliniquement importants ont été exclus des essais cliniques. Par conséquent, RISPERDAL[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, anomalies de la conduction cardiaque) ou un état comme la déshydratation ou l'hypovolémie. On doit particulièrement veiller à éviter une hypotension chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cérébrovasculaire ou de cardiopathie ischémique ainsi que chez les patients prenant des médicaments visant à abaisser la tension artérielle. Il faut songer à surveiller les signes vitaux orthostatiques de tous ces patients.

Endocrinien/métabolisme

Hyperglycémie et diabète sucré

Comme avec d'autres antipsychotiques, des cas d'hyperglycémie, de diabète sucré et d'exacerbation d'un diabète préexistant, parfois graves et associés à une acidocétose, à un coma hyperosmolaire ou à un décès ont été rapportés lors de l'utilisation de RISPERDAL[®] (voir **EFFETS INDÉSIRABLES - Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation**). Une acidocétose diabétique est survenue chez des patients traités par des antipsychotiques qui ne présentaient pas d'antécédents connus d'hyperglycémie. Une surveillance clinique appropriée est recommandée chez les patients traités par des antipsychotiques, conformément aux lignes directrices du traitement antipsychotique utilisé.

L'évaluation de la relation entre l'utilisation d'un antipsychotique atypique et des anomalies du glucose est compliquée par la possibilité d'un risque de fond plus élevé de diabète sucré chez les patients atteints de schizophrénie et par l'incidence croissante de diabète sucré dans la population générale. En présence de ces facteurs de confusion, le rapport entre l'emploi

d'antipsychotiques atypiques et la survenue d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie n'est pas entièrement élucidé. Cependant, des études épidémiologiques semblent indiquer qu'il y a un risque accru d'événements indésirables liés à une hyperglycémie apparue en cours de traitement chez des patients traités avec des antipsychotiques atypiques. On ne dispose pas d'estimations précises du risque d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie chez des patients recevant des antipsychotiques atypiques.

On devrait surveiller tous les patients recevant des antipsychotiques atypiques, dont RISPERDAL[®], pour déceler des symptômes indicatifs d'une hyperglycémie ou d'un diabète sucré, y compris polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse. Les patients présentant des symptômes d'hyperglycémie ou de diabète sucré au cours d'un traitement par des antipsychotiques atypiques devraient subir des tests de glycémie à jeun. Dans certains cas, la glycémie est revenue à la normale lorsqu'on a interrompu la prise d'antipsychotiques atypiques; cependant, quelques patients ont dû continuer à prendre des agents antidiabétiques malgré l'arrêt du médicament en question. Les patients présentant des facteurs de risque de diabète sucré (p. ex. obésité, antécédents familiaux de diabète) qui commencent un traitement par des antipsychotiques atypiques devraient subir un test de glycémie à jeun au début du traitement et périodiquement par la suite au cours du traitement. On doit surveiller de façon régulière les patients qui commencent un traitement par des antipsychotiques atypiques et chez qui un diagnostic de diabète sucré a été établi, afin de déceler tout changement dans la maîtrise de la glycémie.

Hyperprolactinémie

Les antipsychotiques élèvent la prolactinémie et cet effet persiste pendant le traitement au long cours.

Schizophrénie : Dans des essais cliniques contrôlés, les taux sériques de prolactine étaient plus élevés chez les patients traités par RISPERDAL[®] que chez ceux traités par l'halopéridol. Cependant, l'incidence d'événements indésirables, signalés sur demande et possiblement liés à la prolactine, était faible (< 6 %) chez les patients traités par RISPERDAL[®] (≤ 10 mg/jour) et semblable à celle observée chez les patients traités par l'halopéridol (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, Tableau 1.2).

Trouble bipolaire : Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, on a observé des taux de prolactine plus élevés chez les patients traités par RISPERDAL[®] que chez les patients recevant de l'halopéridol. L'incidence d'événements indésirables ayant un lien possible avec la prolactine chez les patients traités avec 1 à 6 mg/jour de RISPERDAL[®] était de 2,3 %, incidence plus élevée que celle rapportée chez les patients ayant reçu un placebo (0,5 %) ou l'halopéridol (0 %) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Comme les expériences effectuées sur les cultures de tissus indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein sont dépendants de la prolactine *in vitro*, on ne doit administrer RISPERDAL[®] aux personnes chez lesquelles un cancer du sein a été antérieurement détecté que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles. La prudence est également de règle quand on envisage de prescrire RISPERDAL[®] à des patients atteints de tumeurs hypophysaires. Des manifestations possibles d'une élévation de la prolactinémie sont l'aménorrhée, la galactorrhée

et la ménorragie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Une hyperprolactinémie prolongée, accompagnée d'un hypogonadisme, peut entraîner une baisse de la densité minérale osseuse, aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

Dans des études de carcinogénicité, l'administration de rispéridone a entraîné une augmentation de l'incidence des néoplasmes mammaires chez le rat et la souris. De plus, des adénomes du pancréas endocrine chez des rats mâles et des adénomes hypophysaires chez des souris femelles ont été observés (voir **Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE**). Ces changements, qui ont été attribués à l'élévation de la prolactinémie, ont aussi été observés avec d'autres antagonistes des récepteurs dopaminergiques. Les différences physiologiques entre le rat et l'être humain vis-à-vis de la prolactine rendent la portée clinique de ces résultats difficile à cerner. À ce jour, ni les études cliniques ni les études épidémiologiques n'ont montré une association entre l'administration prolongée de ces médicaments et la tumorigenèse mammaire.

Gain de poids

Des cas de gain important de poids ont été signalés à la fois dans les essais cliniques et en postcommercialisation. Il est recommandé de surveiller le gain de poids lors de l'utilisation de RISPERDAL[®] (voir **EFFETS INDÉSIRABLES - Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation**).

Schizophrénie : Dans un regroupement d'essais cliniques de six à huit semaines, contrôlés par placebo, comparant RISPERDAL[®] à un placebo pour le traitement de la schizophrénie, 18 % des patients traités par RISPERDAL[®] et 9 % de ceux traités par le placebo ont répondu à un critère de gain pondéral ≥ 7 % du poids corporel initial. Cette différence a été statistiquement significative. Dans des cas de traitement prolongé, on a observé des gains de poids (moyenne de 2,3 kg dans les études de longue durée).

Trouble bipolaire : Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés d'une durée de trois semaines, l'incidence de gain de poids ≥ 7 % a été comparable entre les patients ayant reçu un placebo, de la rispéridone ou de l'halopéridol (2,5 %, 2,6 % et 3,5 %, respectivement). L'incidence de patients ayant présenté un gain de poids ≥ 7 % a été plus élevée au cours d'un traitement de plus longue durée, se situant à 16,7 % chez les patients qui ont reçu neuf semaines additionnelles de rispéridone au cours de la prolongation ouverte, et à 15 % et 11 % chez les patients traités pendant un total de 12 semaines avec la rispéridone et l'halopéridol, respectivement.

Gastro-intestinal

Effet antiémétique

Étant donné son rôle d'antagoniste dopaminergique, RISPERDAL[®] peut avoir un effet antiémétique. Cet effet peut dissimuler des signes de toxicité causés par le surdosage d'autres médicaments ou peut cacher les symptômes d'une maladie telle qu'une tumeur cérébrale, une obstruction intestinale ou le syndrome de Reye.

Génito-urinaire

Priapisme

Des cas de priapisme ont été attribués à la prise de médicaments exerçant un effet alpha-bloquant. De tels cas ont été signalés avec la rispéridone dans le cadre du programme de

pharmacovigilance. Comme avec d'autres médicaments psychotropes, cette réaction indésirable ne semblait pas être liée à la dose ni être en corrélation avec la durée du traitement.

Hématologique

Effet de classe entraînant leucopénie, neutropénie ou agranulocytose

Au cours des essais cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance, des événements signalés de leucopénie et de neutropénie ont été liés dans le temps avec la prise d'agents antipsychotiques, y compris RISPERDAL[®]. Des cas de granulocytopénie et d'agranulocytose ont également été signalés.

Parmi les facteurs de risque possibles de survenue de leucopénie et de neutropénie, on compte une faible numération leucocytaire préexistante et des antécédents de leucopénie et de neutropénie induites par des médicaments. Les patients ayant des antécédents de faible numération leucocytaire cliniquement importante ou de leucopénie et de neutropénie d'origine médicamenteuse devraient faire l'objet d'une surveillance au cours des premiers mois de traitement et l'on devrait envisager l'arrêt de RISPERDAL[®] au premier signe de baisse cliniquement significative des leucocytes en l'absence d'autres facteurs causatifs.

Les patients présentant une neutropénie cliniquement significative devraient faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de fièvre ou d'autres signes ou symptômes d'infection. Toute apparition de tels signes ou symptômes devrait donner lieu à un traitement rapide. Les patients atteints d'une neutropénie sévère (numération absolue des neutrophiles $< 1 \times 10^9/L$) devraient cesser de prendre RISPERDAL[®] et leur numération leucocytaire devrait être surveillée régulièrement jusqu'à la résolution du problème (voir **EFFETS INDÉSIRABLES - Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation**).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Bien que la pharmacocinétique de RISPERDAL[®] chez des insuffisants hépatiques ait été comparable à celle chez de jeunes sujets volontaires, la fraction libre de rispéridone a augmenté d'environ 35 % (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique** et **Tableau 1.8**). Ce phénomène pouvant se traduire par un effet pharmacologique plus prononcé, il est recommandé de réduire la dose initiale et la dose maximale en présence de toute dysfonction hépatique quel qu'en soit le degré de sévérité (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Neurologique

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le syndrome malin des neuroleptiques est un ensemble de symptômes potentiellement fatal qui a été associé à l'administration d'antipsychotiques, y compris RISPERDAL[®].

Le SMN se manifeste par de l'hyperthermie, une rigidité musculaire, une altération de l'état mental (pouvant comprendre des signes catatoniques) et des signes d'instabilité du système nerveux autonome (irrégularité de la tension artérielle, tachycardie, arythmie cardiaque et transpiration profuse). Il peut également se traduire par une élévation de la créatine phosphokinase, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

Dans l'établissement du diagnostic, il est important de reconnaître les cas où le tableau clinique comprend à la fois une maladie grave (p. ex. pneumonie, infection générale, etc.) et des signes et symptômes extrapyramidaux non traités ou traités de façon inadéquate. D'autres éléments importants à prendre en considération dans le diagnostic différentiel comprennent la toxicité anticholinergique centrale, les coups de chaleur, la fièvre médicamenteuse et les maladies primitives du système nerveux central.

La prise en charge du SMN doit comprendre : 1) l'arrêt immédiat de tous les antipsychotiques, y compris RISPERDAL[®], ainsi que des autres médicaments non essentiels à un traitement parallèle; 2) un traitement symptomatique intensif et une surveillance médicale étroite; et 3) le traitement de tout problème médical grave concomitant pouvant être traité de façon spécifique. Il n'y a pas de consensus concernant les stratégies de traitement pharmacologique spécifiques du SMN non compliqué.

Si un patient nécessite un traitement antipsychotique après s'être rétabli d'un SMN, le traitement médicamenteux ne devrait être repris qu'après mûre réflexion. Le patient doit alors être surveillé de près, car des cas de récurrences du SMN ont été signalés.

Dyskinésie tardive (DT)

Le syndrome de dyskinésie tardive, qui consiste en des mouvements dyskinétiques involontaires et parfois irréversibles, peut apparaître chez des patients traités par des antipsychotiques classiques. Bien que la DT semble se manifester surtout chez les patients âgés, notamment de sexe féminin, il est impossible, en début de traitement, de prédire quels patients sont à risque de DT. D'après certains, l'apparition d'effets secondaires de type parkinsonien laisserait prévoir le développement d'une dyskinésie tardive. Or, dans les études cliniques, on a observé une incidence moindre de parkinsonisme d'origine médicamenteuse avec RISPERDAL[®] qu'avec l'halopéridol. Dans l'intervalle posologique optimal en clinique, on a noté une différence significative entre la rispéridone et l'halopéridol. Il est possible que le risque d'apparition d'une DT soit moindre avec RISPERDAL[®]. Lors d'études cliniques à plus long terme, RISPERDAL[®] a été associé à une incidence plus faible de dyskinésie apparue pendant le traitement, par comparaison à l'halopéridol.

Le risque de présenter une DT et la probabilité que celle-ci devienne irréversible augmenteraient avec la durée du traitement et la quantité cumulative totale d'antipsychotiques administrée au patient. Cependant, le syndrome peut apparaître, bien que plus rarement, après des périodes relativement brèves de traitement à faible dose. On ignore comment traiter les cas établis de DT. Le syndrome peut donner lieu à des rémissions partielles ou complètes si l'on interrompt le traitement antipsychotique. Par contre, le traitement antipsychotique peut lui-même inhiber les signes et symptômes de la DT, masquant ainsi le processus sous-jacent. Les effets de cette inhibition des symptômes sur l'évolution à long terme de la DT sont inconnus.

En raison de ces considérations, RISPERDAL[®] doit être prescrit de façon à réduire au minimum le risque de DT. Comme tout antipsychotique, RISPERDAL[®] doit être réservé aux patients qui semblent tirer un avantage substantiel de son administration. Chez de tels patients, on doit rechercher la dose efficace la plus faible et le traitement le plus bref. La nécessité de continuer le

traitement doit être réévaluée périodiquement.

Si des signes et des symptômes de DT apparaissent en cours de traitement avec RISPERDAL[®], il faut envisager l'arrêt du produit, mais certains patients peuvent nécessiter un traitement par RISPERDAL[®] en dépit de la présence du syndrome.

Effet potentiel sur les fonctions cognitives et motrices

Étant donné que RISPERDAL[®] risque de provoquer de la somnolence, on doit conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicule et de ne pas utiliser de machines dangereuses avant d'être quasiment certains que RISPERDAL[®] ne produit pas un tel effet indésirable dans leur cas.

Schizophrénie : Dans les études cliniques contrôlées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** - Tableau 1.3 et Tableau 1.4), l'incidence de somnolence chez les patients traités par RISPERDAL[®] était cliniquement comparable à celle constatée avec le placebo (3 à 4 % des patients traités par RISPERDAL[®] à des doses ≤ 10 mg en comparaison avec 1 % des patients traités avec un placebo).

Trouble bipolaire : Dans le cadre d'essais cliniques portant sur le traitement aigu des épisodes maniaques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** - Tableau 1.7), l'incidence de somnolence a été supérieure chez les patients traités par RISPERDAL[®] par rapport à celle chez les patients ayant reçu un placebo ou de l'halopéridol (12 % des patients ayant pris 1 à 6 mg/jour de RISPERDAL[®] par rapport à 4 % des patients sous placebo et 4 % des patients ayant pris de l'halopéridol).

Crises convulsives

On sait que les médicaments antipsychotiques abaissent le seuil convulsif. Dans des essais cliniques, quelques patients traités par RISPERDAL[®] ont eu des crises convulsives. Il faut donc être prudent lorsqu'on administre RISPERDAL[®] à des patients qui ont des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs prédisposants.

Parkinsoniens et patients atteints de démence avec corps de Lewy

Les médecins devraient peser les risques et avantages quand ils prescrivent des antipsychotiques, y compris RISPERDAL[®], aux patients atteints de la maladie de Parkinson ou de démence avec corps de Lewy, car ces deux groupes de patients pourraient présenter un risque plus élevé de syndrome malin des neuroleptiques, en plus d'une sensibilité accrue aux antipsychotiques. Cette sensibilité accrue peut se manifester par une confusion mentale, l'obnubilation et une instabilité posturale menant à des chutes fréquentes, ainsi que par des symptômes extrapyramidaux.

Psychiatrique

Suicide

Étant donné que le suicide ou la tentative de suicide est un risque inhérent à la psychose et à la manie bipolaire, il importe que le traitement médicamenteux soit accompagné d'une surveillance étroite des patients à risque et d'une prise en charge clinique appropriée.

Rénal

Chez des insuffisants rénaux, la pharmacocinétique de RISPERDAL[®] était nettement altérée.

Chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère, la clairance de la rispéridone et son métabolite actif, la 9-hydroxy-rispéridone, réunies, était diminuée de 60 % par rapport à celle observée chez des jeunes sujets sains (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique** et **Tableau 1.8**). Par conséquent, il est recommandé de recourir à des doses initiales et à des doses maximales moins élevées de rispéridone en présence de toute dysfonction rénale, quel qu'en soit le degré de sévérité. Il pourrait aussi s'avérer utile de surveiller la fonction rénale chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Effets tératogènes

L'innocuité de RISPERDAL[®] en période de grossesse n'est pas établie. Dans des études sur les animaux, la rispéridone n'a pas présenté de toxicité directe sur la fonction reproductrice. Cependant, en raison de l'élévation de la prolactinémie et de la dépression du SNC que produit la rispéridone, le rendement reproductif et la survie des portées ont subi une influence défavorable chez le rat. La rispéridone n'a pas été tératogène chez le rat ni chez le lapin.

Il y a passage transplacentaire de la rispéridone chez la progéniture des rates traitées. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. On a toutefois signalé un cas d'agénésie du corps calleux chez un nourrisson ayant été exposé à la rispéridone *in utero*. La relation de cause à effet avec le traitement par rispéridone n'est pas connue (voir **Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE – Reproduction et développement**).

Effets non tératogènes

Les nouveau-nés ayant été exposés aux antipsychotiques (dont RISPERDAL[®]) au cours du troisième trimestre de la grossesse peuvent présenter des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage après la naissance. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation ont été signalés chez ces nouveau-nés. Le degré de gravité de ces complications variait. Dans certains cas, les symptômes se sont résorbés spontanément, alors que dans d'autres, les nouveau-nés ont dû être transportés à l'unité des soins intensifs et ont nécessité une hospitalisation prolongée.

RISPERDAL[®] ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que les avantages escomptés pour la mère ne l'emportent nettement sur les risques possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : La rispéridone a été retrouvée dans le lait de chiennes. Les concentrations de rispéridone dans le lait et le plasma étaient similaires, tandis que la concentration de la 9-hydroxy-rispéridone était plus élevée dans le lait que dans le plasma. Il a été déterminé que la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone passent aussi dans le lait maternel humain.

Par conséquent, les femmes qui reçoivent RISPERDAL[®] ne doivent pas allaiter.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de RISPERDAL[®] chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) : Les fonctions rénale, hépatique et cardiaque sont généralement diminuées chez les patients gériatriques et ces derniers sont davantage prédisposés à l'hypotension orthostatique. Par conséquent, chez ces patients, il est recommandé d'utiliser des doses de départ moins élevées, de ralentir l'augmentation des doses et d'utiliser des doses maximales moins élevées.

La rispéridone est en grande partie excrétée par les reins. Par conséquent, le risque de toxicité pourrait être supérieur en présence de dysfonction rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il faut faire preuve de prudence lors du choix de la dose à administrer et de l'ajustement posologique. Il pourrait également s'avérer utile de surveiller la fonction rénale chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique** et **Tableau 1.8**).

Chez les patients atteints de schizophrénie, les doses supérieures à 3 mg par jour sont déconseillées. Chez les patients présentant des troubles comportementaux associés à une démence grave, la dose optimale est de 0,5 mg deux fois par jour (1 mg par jour) et la dose maximale est de 1 mg deux fois par jour (2 mg par jour).

Patients gériatriques atteints de démence

Voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**.

Mortalité globale

Une méta-analyse de 13 essais contrôlés a révélé que le taux de mortalité est plus élevé chez les patients âgés atteints de démence qui sont traités par des antipsychotiques atypiques que chez ceux recevant un placebo. Dans six essais contrôlés par placebo sur RISPERDAL[®] et regroupant ce type de patients, l'incidence de décès était de 4,0 % chez les patients traités par RISPERDAL[®], comparativement au taux de 3,1 % chez les patients sous placebo.

Utilisation concomitante avec le furosémide

Dans des essais sur la rispéridone contrôlés par placebo et menés chez des patients âgés atteints de démence, on a observé une incidence plus élevée de mortalité chez les sujets traités par le furosémide en association avec la rispéridone (7,3 %; âge moyen : 89 ans; étendue : 75 à 97 ans) que chez les sujets traités par la rispéridone seule (3,1 %; âge moyen : 84 ans; étendue : 70 à 96 ans), par le furosémide seul (4,1 %; âge moyen : 80 ans; étendue : 67 à 90 ans) ou par placebo sans furosémide (2,9 %; âge moyen : 88 ans; étendue : 71 à 100 ans). La hausse de mortalité chez les patients traités par le furosémide en association avec la rispéridone a été observée dans deux des quatre essais cliniques.

Aucun mécanisme physiopathologique n'a été repéré pour expliquer ce phénomène, et on n'a pas constaté de relation cohérente parmi les facteurs ayant contribué au décès. Néanmoins, on devrait faire preuve de prudence et évaluer les risques et avantages de cette association médicamenteuse avant de la prescrire. Il n'y a eu aucune incidence accrue de mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques en association avec la rispéridone. Quel que soit le traitement utilisé, la déshydratation était un facteur de risque général de mortalité et devrait donc

être soigneusement évitée chez les patients âgés atteints de démence.

Événements indésirables cérébrovasculaires (EICV) chez les patients âgés atteints de démence

L'analyse des résultats d'essais cliniques réalisés auprès de patients âgés atteints de démence suggère que l'utilisation de RISPERDAL[®] chez ces patients peut être associée à une augmentation de l'incidence de cas signalés d'EICV, comme l'accident vasculaire cérébral ou l'ischémie cérébrale transitoire, y compris des cas de décès. Des essais contrôlés par placebo ont permis de noter une incidence significativement plus élevée d'EICV chez les patients traités par RISPERDAL[®] que chez les patients recevant un placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On ne dispose pas de suffisamment de renseignements pour déterminer si les EICV chez les patients âgés atteints de démence sont associés spécifiquement à RISPERDAL[®] ou également à d'autres agents antipsychotiques.

Les médecins doivent donc évaluer les risques et avantages de l'utilisation de RISPERDAL[®] chez les patients âgés atteints de démence en tenant compte des prédicteurs de risque d'accident vasculaire cérébral chez chaque patient. On doit recommander aux patients ou aux aidants de signaler immédiatement au médecin les signes et symptômes possibles d'EICV, comme l'apparition subite d'une faiblesse ou d'un engourdissement au niveau du visage, des bras ou des jambes, et des problèmes d'élocution ou de vision (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toutes les options thérapeutiques doivent être envisagées sans tarder, y compris l'arrêt du traitement. En outre, il faut procéder avec prudence lors de la prescription de RISPERDAL[®] aux patients atteints de comorbidités vasculaires telles que l'hypertension ou une maladie cardiovasculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire).

Dysphagie

La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à l'utilisation des antipsychotiques. La pneumonie par aspiration est une cause commune de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de démence de type Alzheimer en phase avancée. RISPERDAL[®] et d'autres antipsychotiques devraient être utilisés avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une pneumonie par aspiration.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Schizophrénie et troubles psychotiques apparentés

Événements indésirables associés à l'arrêt du traitement

On estime que 9 % des quelque 1 800 patients qui ont reçu RISPERDAL[®] (rispéridone) dans des essais cliniques contrôlés ont arrêté leur traitement en raison de réactions indésirables. Les événements les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été : **psychiatriques** (4,1 %) : principalement psychose, agitation, tentative de suicide, somnolence; **neurologiques** (3,2 %) : principalement troubles extrapyramidaux, étourdissements; **cardiovasculaires** (1,2 %) : principalement hypotension. Parmi les autres événements ayant entraîné l'arrêt du traitement, mentionnons : tachycardie ou palpitations (0,6 %), nervosité (0,4 %), nausées (0,3 %) et insomnie (0,3 %).

Événements indésirables souvent observés au cours d'essais cliniques de courte durée

Les réactions indésirables signalées le plus fréquemment au cours des essais cliniques de RISPERDAL[®] ont été les suivantes : insomnie, agitation, troubles extrapyramidaux, anxiété, céphalées et rhinites (voir les tableaux 1.3 et 1.4). Dans certains cas, il a été difficile de différencier les événements indésirables des symptômes de la psychose sous-jacente.

Événements indésirables graves

Les réactions indésirables les plus graves qui aient été signalées ont été de rares cas de syncope, d'arythmie cardiaque, de bloc AV du premier degré et de crises convulsives.

Symptômes extrapyramidaux

Les effets secondaires parkinsoniens qui ont été signalés étaient habituellement bénins, mais liés à la dose; ils ont régressé après la réduction des doses et/ou l'administration de médicaments antiparkinsoniens.

Modifications des signes vitaux

Une hypotension artérielle (y compris l'hypotension orthostatique) et une tachycardie (y compris la tachycardie réflexe) ont été observées après l'administration de RISPERDAL[®] (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire**).

Modifications de l'ECC

On a évalué les électrocardiogrammes de patients traités par RISPERDAL[®] (n = 380), par l'halopéridol (n = 126) et par placebo (n = 120). Dans le groupe ayant pris RISPERDAL[®], huit patients ont présenté un léger allongement de l'intervalle QTc, partant d'une valeur initiale de moins de 450 msec et atteignant 450 à 474 msec pendant le traitement. Des modifications de ce genre n'ont pas été relevées chez des patients recevant le placebo, mais on en a constaté chez trois sujets recevant de l'halopéridol.

Hyperprolactinémie

RISPERDAL[®] a augmenté la prolactinémie. Des manifestations associées se sont produites, notamment l'aménorrhée, la galactorrhée et des ménorragies.

Dans des essais cliniques contrôlés, les taux sériques de prolactine étaient plus élevés chez les patients traités par RISPERDAL[®] que chez ceux traités par l'halopéridol. Cependant, l'incidence

d'événements indésirables signalés sur demande et possiblement liés à la prolactine était faible (< 6 %) chez les patients traités par RISPERDAL® (≤ 10 mg/jour) et semblable à celle observée chez les patients traités par l'halopéridol.

Tableau 1.2 : Événements indésirables liés à la prolactine chez des hommes et des femmes interrogés lors des deux études à doses fixes sur la schizophrénie

	RISPERDAL® (mg/jour)			Placebo
	1 à 2	4 à 6	8 à 10	
Femmes	n = 78	n = 90	n = 98	n = 14
Aménorrhée	5 (6 %)	4 (4 %)	6 (6 %)	1 (7 %)
Galactorrhée	1 (1 %)	2 (2 %)	2 (2 %)	0
Hommes	n = 238	n = 223	n = 219	n = 74
Dysfonction éjaculatoire	7 (3 %)	6 (3 %)	9 (4 %)	2 (3 %)
Dysfonction érectile	6 (2 %)	9 (4 %)	6 (3 %)	1 (1 %)
Gynécomastie	2 (1 %)	0	1 (< 1 %)	1 (1 %)

Remarque : Les événements indésirables ont été obtenus à l'aide du questionnaire UKU. Voir Kleinberg DL, Davis JM, De Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(1):57-61.

Gain de poids

Dans un regroupement d'essais cliniques contrôlés de six à huit semaines comparant RISPERDAL® à un placebo pour le traitement de la schizophrénie, 18 % des patients traités par RISPERDAL® et 9 % de ceux traités par le placebo ont répondu à un critère de gain pondéral ≥ 7 % du poids corporel initial. Cette différence a été statistiquement significative. Lors de traitements prolongés, on a observé des gains pondéraux (moyenne : 2,3 kg lors d'études de longue durée).

Autres événements indésirables

Des dysfonctions de l'érection, de l'éjaculation et de l'orgasme, ainsi que des éruptions cutanées ont également été signalées durant le traitement par RISPERDAL®. Comme avec d'autres antipsychotiques, on a parfois signalé pendant le traitement par RISPERDAL® des cas d'intoxication hydrique due à une polydipsie ou à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Événements indésirables enregistrés au cours des essais nord-américains

Le tableau 1.3 énumère les événements indésirables dont l'incidence était de 1 % ou plus et qui ont été au moins aussi fréquents chez les patients traités par RISPERDAL® à des doses inférieures ou égales à 10 mg/jour que chez ceux traités par placebo, d'après les résultats regroupés de deux essais cliniques contrôlés d'une durée de six à huit semaines. Les patients recevaient RISPERDAL® à une dose fixe de 2, 6, 10 ou 16 mg/jour dans l'essai de comparaison de doses et à une dose maximale de 10 mg/jour dans l'essai à doses variables. Le tableau 1.3 indique le pourcentage des patients de chacun des deux groupes de doses (≤ 10 mg/jour ou 16 mg/jour) qui ont spontanément signalé au moins une occurrence d'un des événements, à un moment ou l'autre de leur traitement. Les patients recevant des doses quotidiennes de 2, 6 ou 10 mg ne se sont pas différenciés sensiblement les uns des autres à ce point de vue. Les événements indésirables signalés ont été classifiés à l'aide des termes préconisés par l'Organisation mondiale de la santé.

Tableau 1.3 : Incidence des événements indésirables survenus au cours du traitement lors d'essais cliniques contrôlés sur la schizophrénie d'une durée de six à huit semaines¹

<i>Appareil ou système organique</i> Terme préconisé	RISPERDAL [®]		Placebo (n = 142)
	≤ 10 mg/jour (n = 324)	16 mg/jour (n = 77)	
Psychiatrique			
Insomnie	26 %	23 %	19 %
Agitation	22 %	26 %	20 %
Anxiété	12 %	20 %	9 %
Somnolence	3 %	8 %	1 %
Réaction agressive	1 %	3 %	1 %
Système nerveux			
Symptômes extrapyramidaux ²	17 %	34 %	16 %
Céphalées	14 %	12 %	12 %
Étourdissements	4 %	7 %	1 %
Gastro-intestinal			
Constipation	7 %	13 %	3 %
Nausées	6 %	4 %	3 %
Dyspepsie	5 %	10 %	4 %
Vomissements	5 %	7 %	4 %
Douleurs abdominales	4 %	1 %	0 %
Augmentation de la salivation	2 %	0 %	1 %
Douleur dentaire	2 %	0 %	0 %
Respiratoire			
Rhinite	10 %	8 %	4 %
Toux	3 %	3 %	1 %
Sinusite	2 %	1 %	1 %
Pharyngite	2 %	3 %	0 %
Dyspnée	1 %	0 %	0 %
Organisme entier			
Douleur dorsale	2 %	0 %	1 %
Douleur thoracique	2 %	3 %	1 %
Fièvre	2 %	3 %	0 %
Dermatologique			
Rash	2 %	5 %	1 %
Peau sèche	2 %	4 %	0 %
Séborrhée	1 %	0 %	0 %
Infections			
Voies respiratoires supérieures	3 %	3 %	1 %
Vue			
Anomalie visuelle	2 %	1 %	1 %
Musculo-squelettique			
Arthralgie	2 %	3 %	0 %
Cardiovasculaire			
Tachycardie	3 %	5 %	0 %

¹ Les événements signalés par au moins 1 % des patients traités par RISPERDAL[®] à des doses ≤ 10 mg/jour sont inclus et les pourcentages sont arrondis à l'unité la plus proche. Les pourcentages comparatifs notés avec RISPERDAL[®] à 16 mg/jour et le placebo sont également indiqués. Les événements qui n'étaient pas plus fréquents avec RISPERDAL[®] (dans les deux groupes de doses) qu'avec le placebo ne figurent pas dans ce tableau. Ces événements comprenaient : nervosité, blessures et infection fongique.

² Ces symptômes comprennent : tremblements, dystonie, hypokinésie, hypertonie, hyperkinésie, crise oculogyre, ataxie, démarche anormale, contractions musculaires involontaires, hyporéflexie, acathisie et troubles extrapyramidaux. Bien que l'incidence des « symptômes extrapyramidaux » ne semble pas différer entre le groupe ≤ 10 mg/jour et le groupe placebo, les données concernant chacun des groupes dans les essais à dose fixe semblent indiquer l'existence d'une relation dose-effet.

Événements indésirables relevés dans l'ensemble des essais internationaux

Le tableau 1.4 indique l'incidence globale des effets indésirables notés dans l'ensemble des essais cliniques contrôlés internationaux, dont les essais nord-américains. Certains événements indésirables ont été signalés plus souvent dans les essais nord-américains que ne le montre le tableau 1.3, en raison de différences de méthodologie ou de pratiques de notification.

Tableau 1.4 : Effets indésirables signalés à une fréquence ≥ 1 % dans l'ensemble des essais internationaux sur la schizophrénie¹

Appareil ou système organique Terme préconisé	RISPERDAL®		Placebo (n = 176)
	≤ 10 mg/jour (n = 1 202)	> 10 mg/jour (n = 535)	
Psychiatrique			
Insomnie	13 %	10 %	16 %
Agitation	9 %	7 %	16 %
Anxiété	7 %	6 %	7 %
Somnolence	4 %	2 %	1 %
Nervosité	2 %	2 %	3 %
Troubles de la concentration	1 %	0 %	0 %
Réaction d'agressivité	1 %	1 %	3 %
Tentative de suicide	1 %	2 %	1 %
Psychose	1 %	1 %	0 %
Neurologique			
Troubles extrapyramidaux	7 %	13 %	7 %
Céphalées	6 %	3 %	10 %
Étourdissements	3 %	2 %	1 %
Hyperkinésie (dont l'acathisie)	2 %	3 %	2 %
Tremblements	1 %	2 %	2 %
Rigidité	1 %	2 %	2 %
Hypokinésie	1 %	1 %	1 %
Dystonie	1 %	2 %	1 %
Crise oculogyre	1 %	1 %	1 %
Dyskinésie	1 %	1 %	1 %
Gastro-intestinal			
Constipation	3 %	2 %	2 %
Nausées	3 %	1 %	2 %
Vomissements	2 %	2 %	3 %
Augmentation de la salivation	2 %	2 %	1 %
Dyspepsie	1 %	2 %	3 %
Anorexie	1 %	0 %	1 %
Douleurs abdominales	1 %	0 %	1 %
Respiratoire			
Rhinite	3 %	1 %	3 %
Toux	1 %	1 %	1 %
Organes sensoriels			
Anomalie visuelle	2 %	0 %	1 %
Cardiovasculaire			
Tachycardie	1 %	2 %	0 %
Autres			
Fatigue	2 %	1 %	1 %

¹ Les pourcentages des événements signalés par au moins 1 % des patients traités par RISPERDAL® sont arrondis à l'unité la plus proche.

Effets indésirables pendant le traitement de longue durée

Des essais cliniques de longue durée avec RISPERDAL[®] ont été menés chez 1 235 patients schizophrènes chroniques, dont 671 ont pris le médicament pendant au moins un an. Les événements indésirables observés chez les patients traités par RISPERDAL[®] lors d'essais cliniques de longue durée ont été comparables à ceux notés dans les essais de courte durée.

Les événements indésirables ont été recueillis à l'aide de rapports spontanés, par interrogation ouverte ou en utilisant l'échelle UKU d'effets secondaires. La liste suivante comprend, par ordre décroissant, les événements qui se sont développés ou se sont aggravés durant le traitement par rapport aux observations de départ chez au moins 10 % des patients. **Psychique** : asthénie, lassitude ou fatigabilité accrue, difficultés de concentration, somnolence ou sédation, réduction de la durée du sommeil, augmentation de la durée du sommeil, troubles de la mémoire, augmentation de l'activité onirique, insomnie. **Système nerveux autonome** : étourdissements orthostatiques, constipation, nausées ou vomissements, polyurie ou polydipsie, palpitations ou tachycardie, réduction de la salivation, troubles de l'accommodation, augmentation de la tendance à transpirer, diarrhée, troubles mictionnels. **Autres** : gain de poids, perte de poids, aménorrhée, dysfonction éjaculatoire, dysfonction érectile, diminution de la libido, céphalées de tension, céphalées, augmentation de la libido, dysfonction orgastique, prurit.

Troubles comportementaux associés à la démence grave

Événements indésirables associés à l'arrêt du traitement

Dans l'étude de rapport dose-effet à doses fixes, 95 patients sur 617 ont abandonné le traitement à cause d'un événement indésirable. Les événements indésirables le plus souvent signalés ont été la somnolence, des symptômes extrapyramidaux (SEP) et l'agitation; la somnolence et les SEP étaient liés à la dose.

Tableau 1.5 : Événements indésirables ayant provoqué l'abandon du traitement lors d'essais chez des patients âgés atteints de démence

Événement indésirable	Placebo (n = 161) %	RISPERDAL [®]		
		0,5 mg/jour (n = 147) %	1 mg/jour (n = 147) %	2 mg/jour (n = 162) %
Somnolence	1,9	0	4,8	6,8
Symptômes extra-pyramidaux (SEP)	1,2	1,4	3,4	3,7
Agitation	2,5	2,0	1,4	3,7

Incidence des événements indésirables

Le tableau 1.6 présente les événements indésirables observés au cours de l'étude de rapport dose-effet à doses fixes qui étaient plus fréquents dans les groupes de patients recevant RISPERDAL[®] que dans le groupe recevant le placebo et/ou qui étaient proportionnels à la dose.

Tableau 1.6 : Événements indésirables apparus au cours du traitement lors de l'étude à doses fixes chez des patients âgés atteints de démence

Appareil ou système organique/ Terme préconisé	Placebo (n = 161) %	RISPERDAL®		
		0,5 mg/jour (n = 147) %	1 mg/jour (n = 147) %	2 mg/jour (n = 162) %
Organisme entier				
Edème périphérique	6	16	13	18
Psychiatrique				
Somnolence	8	10	17	27
Neurologique				
Symptômes extrapyramidaux (SEP)	8	7	13	22
Respiratoire				
Rhinite	5	5	6	10
Dyspnée	1	1	1	5
Cardiovasculaire				
Hypotension	3	2	3	5
Tachycardie	1	1	0	2

Les pourcentages des événements sont arrondis à l'unité la plus proche.

D'autres événements indésirables ont eu une incidence élevée, mais comparable chez les patients traités par RISPERDAL® et par placebo; ce sont notamment les suivants : blessures (28 à 38 %), chutes (13 à 25 %), infections des voies urinaires (13 à 21 %) et purpura (10 à 17 %).

Événements indésirables cérébrovasculaires (EICV) chez les patients âgés atteints de démence

Dans six essais sur la démence, contrôlés par placebo, le taux d'incidence regroupée d'EICV était de 3 % pour les patients âgés prenant RISPERDAL® pendant 4 à 12 semaines à des doses situées dans l'intervalle thérapeutique recommandé, par comparaison avec 1 % pour les patients du même groupe d'âge recevant le placebo. Cinq patients sont décédés dans le groupe RISPERDAL® (5/1 009) par comparaison avec un patient du groupe placebo (1/712) (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Données de pharmacovigilance chez les patients âgés atteints de démence

Un examen de la base de données de pharmacovigilance mondiale pour la population de patients âgés atteints de démence (plus de 2,4 millions d'années-patients en date d'octobre 2002) a identifié quelque 37 cas d'événements indésirables cérébrovasculaires tels que des accidents vasculaires cérébraux et des ischémies cérébrales transitoires. Seize de ces patients sont décédés.

On ne dispose pas de suffisamment de renseignements pour déterminer si les EICV chez les patients âgés atteints de démence sont associés spécifiquement à RISPERDAL® ou également à d'autres agents antipsychotiques.

Trouble bipolaire – Manie

Événements indésirables liés à l'interruption du traitement

Dans le cadre des essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de trois semaines, un total de 4,2 % des patients ont abandonné les essais en raison d'événements indésirables : 4,1 % dans le groupe placebo, 4,8 % dans le groupe ayant reçu RISPERDAL[®] et 2,8 % dans le groupe ayant reçu l'halopéridol. L'événement le plus courant qui a entraîné l'abandon a été une réaction maniaque : 1,0 % pour le groupe placebo et 1,6 % pour le groupe traité par RISPERDAL[®].

Incidence d'événements indésirables

Lors des essais contrôlés par placebo d'une durée de trois semaines, au cours desquels les patients ont reçu des doses de 1 à 6 mg/jour de rispéridone, les événements indésirables les plus fréquents liés à l'utilisation de RISPERDAL[®] (incidence \geq 5 % et au moins deux fois celle observée avec le placebo) ont été, entre autres : trouble extrapyramidal, hyperkinésie, dystonie et somnolence. Les événements indésirables survenus au cours de ces essais à une incidence \geq 1 % et qui se sont présentés davantage chez les patients traités par rispéridone que chez ceux sous placebo figurent au tableau 1.7.

Tableau 1.7 : Événements indésirables survenus en cours de traitement signalés lors d'essais en double insu en monothérapie dans le trouble bipolaire (≥ 1% et plus fréquents qu'avec le placebo)

	PLACEBO (n = 409) n (%)	RISPERDAL® (n = 434) n (%)
Événements indésirables par appareil ou système organique		
Événement indésirable – terme préconisé		
Nombre total de sujets chez lesquels est survenu un événement indésirable	232 (56,7)	305 (70,3)
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique	99 (24,2)	200 (46,1)
Troubles extrapyramidaux	25 (6,1)	85 (19,6)
Céphalées	30 (7,3)	39 (9,0)
Hyperkinésie	10 (2,4)	37 (8,5)
Tremblements	15 (3,7)	28 (6,5)
Étourdissements	20 (4,9)	24 (5,5)
Dystonie	2 (0,5)	22 (5,1)
Hypertonie	4 (1,0)	16 (3,7)
Contractions musculaires involontaires	1 (0,2)	5 (1,2)
Troubles psychiatriques	78 (19,1)	103 (23,7)
Somnolence	15 (3,7)	53 (12,2)
Réaction maniaque	11 (2,7)	13 (3,0)
Troubles gastro-intestinaux	63 (15,4)	82 (18,9)
Nausées	4 (1,0)	18 (4,1)
Dyspepsie	9 (2,2)	16 (3,7)
Augmentation de la salivation	2 (0,5)	13 (3,0)
Sécheresse de la bouche	4 (1,0)	5 (1,2)
Organisme entier – troubles généraux	44 (10,8)	51 (11,8)
Fatigue	3 (0,7)	8 (1,8)
Douleur	6 (1,5)	8 (1,8)
Fièvre	3 (0,7)	6 (1,4)
Asthénie	3 (0,7)	5 (1,2)
Œdème	1 (0,2)	5 (1,2)
Troubles de l'appareil respiratoire	30 (7,3)	33 (7,6)
Rhinite	5 (1,2)	6 (1,4)
Sinusite	1 (0,2)	6 (1,4)
Affections de la peau et des annexes cutanées	15 (3,7)	23 (5,3)
Acné	0	5 (1,2)
Troubles de l'appareil musculosquelettique	14 (3,4)	16 (3,7)
Myalgie	7 (1,7)	8 (1,8)
Troubles cardiovasculaires – généraux	12 (2,9)	14 (3,2)
Hypertension	8 (2,0)	9 (2,1)
Troubles visuels	6 (1,5)	11 (2,5)
Vision anormale	3 (0,7)	8 (1,8)
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques	5 (1,2)	10 (2,3)
Tachycardie	2 (0,5)	6 (1,4)
Troubles de l'appareil reproducteur – femme	5 (2,8)	8 (4,4)
Lactation non puerpérale	0	5 (2,8)
Troubles de l'appareil biliaire et hépatique	2 (0,5)	6 (1,4)
Augmentation de l'ASAT	1 (0,2)	5 (1,2)

Remarque : L'incidence est basée sur le nombre de sujets et non sur le nombre d'événements.

Remarque : L'incidence des troubles de l'appareil reproducteur chez la femme est basée sur le nombre de femmes (placebo, n = 181; rispéridone, n = 180).

Suicide

Au cours de la phase à double insu des essais cliniques contrôlés d'une durée de trois semaines, des événements indésirables liés au suicide sont survenus à une incidence de 0,45 % chez les patients traités par la rispéridone (2 patients sur 448) par rapport à 0 chez les patients ayant reçu un placebo (0 patient sur 424). On a signalé un cas de tentative de suicide et un cas de suicide accompli.

L'incidence des événements indésirables ayant un lien avec le suicide a été de 0,67 % (3 patients sur 446) au cours des neuf semaines de la phase ouverte de traitement par la rispéridone. On a signalé deux tentatives de suicide et un suicide accompli.

Hyperprolactinémie

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, on a observé des taux de prolactine plus élevés chez les patients traités par RISPERDAL[®] que chez ceux ayant reçu un placebo ou l'halopéridol. Des événements apparentés survenus chez moins de 1 % des patients traités par RISPERDAL[®] au cours des essais cliniques sur le trouble bipolaire, et qui ne sont pas mentionnés au tableau 1.7, comprennent : absence d'éjaculation, anomalies de la fonction sexuelle, diminution de la libido et impuissance.

Symptômes extrapyramidaux dans le cadre d'essais cliniques portant sur le trouble bipolaire

Des événements indésirables liés aux symptômes extrapyramidaux (SEP) ont été signalés avec plus de fréquence dans tous les essais cliniques portant sur le trouble bipolaire que dans ceux portant sur la schizophrénie, indépendamment des données démographiques de la population à l'étude, et ceci semble coïncider avec la plus grande susceptibilité aux réactions indésirables liées aux SEP qu'on a observée dans la pratique clinique chez des patients bipolaires. Dans le cadre d'un essai mené sur une population en Inde (RIS-IND-2), le poids corporel moyen et l'indice de masse corporelle (IMC) plus faibles, ainsi qu'une dose moyenne de rispéridone plus élevée, ont peut-être contribué à une incidence supérieure d'événements indésirables liés aux SEP (45 %, dose modale moyenne de 5,6 mg/jour, la dose modale moyenne étant la moyenne de la dose quotidienne administrée le plus fréquemment à chaque patient) par rapport à l'incidence observée dans les essais menés aux États-Unis (36,6 %, dose modale moyenne de 4,0 mg/jour) et sur le plan international (31,2 %, dose modale moyenne de 4,2 mg/jour). Dans tous les essais, les événements indésirables liés aux SEP ont été en général légers, liés à la dose et réversibles suivant la réduction de la dose et/ou l'administration d'un antiparkinsonien.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Dans une étude au cours de laquelle les taux de testostérone ont été mesurés, on a observé une diminution de ces taux en dessous des valeurs physiologiques chez six des 85 patients.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés lors des essais cliniques avec la rispéridone.

Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation

Les événements indésirables signalés depuis la mise sur le marché de RISPERDAL[®] et ayant un lien temporel (mais non nécessairement causal) avec un traitement par RISPERDAL[®], comprennent les suivants : œdème, angio-œdème, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, manifestations cutanées d'allergie, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson, manifestations généralisées d'allergie, y compris un cas de choc anaphylactique, syndrome malin des neuroleptiques, troubles de la régulation thermique, incontinence urinaire, gynécomastie, crises convulsives, dyskinésie tardive, hypertension artérielle, priapisme, thrombopénie, apnée, fibrillation auriculaire, adénomes bénins de l'hypophyse, troubles cérébrovasculaires, y compris accident vasculaire cérébral, obstruction intestinale, ictère, manie, pancréatite, aggravation de la maladie de Parkinson et embolie pulmonaire.

Des cas d'hyperglycémie et d'exacerbation de diabète préexistant ont été rapportés lors du traitement par RISPERDAL[®]. Une acidocétose diabétique, un diabète sucré et une hypoglycémie ont aussi été signalés dans de très rares cas (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Endocrinien/métabolisme**).

Comme avec d'autres neuroleptiques, des cas de mort subite, torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, arythmie, arrêt cardiorespiratoire et allongement de l'intervalle QT ont été signalés lors du traitement par RISPERDAL[®]. Beaucoup de ces patients avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire, prenaient des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT en même temps que RISPERDAL[®], avaient des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, avaient pris un surdosage de rispéridone ou présentaient une obésité morbide. Un allongement de l'intervalle QT a été très rarement signalé en l'absence de facteurs de confusion.

Des cas de gain important de poids ont été signalés à la fois dans les essais cliniques et en postcommercialisation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Endocrinien/métabolisme**).

Au cours des essais cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance, des événements signalés de leucopénie et de neutropénie ont été liés dans le temps avec la prise d'agents antipsychotiques, y compris RISPERDAL[®]. Des cas de granulocytopénie et d'agranulocytose ont également été signalés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hématologique**).

Dans le cadre de la pharmacovigilance, un syndrome de sevrage médicamenteux chez les nouveau-nés a été signalé dans de très rares cas.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Étant donné les effets primaires de RISPERDAL[®] (rispéridone) sur le système nerveux central, la prudence s'impose lorsqu'on l'administre en association avec d'autres médicaments à action centrale ou en présence d'alcool. En raison de son pouvoir hypotensif, RISPERDAL[®] peut intensifier les effets hypotensifs d'autres agents thérapeutiques. RISPERDAL[®] peut inhiber les

effets de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.

Une hypotension cliniquement significative a été observée en postcommercialisation lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'antihypertenseurs.

Il est conseillé d'être prudent lors de la prescription de RISPERDAL[®] avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Interactions médicament-médicament

Utilisation concomitante avec le furosémide

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières** pour des renseignements sur la mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence recevant du furosémide en association avec RISPERDAL[®].

Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques du CYP 3A4

On a montré que la carbamazépine réduisait de façon significative les taux plasmatiques de la rispéridone et de son métabolite actif, la 9-hydroxy-rispéridone (n = 11). On peut observer des effets similaires avec d'autres inducteurs des enzymes hépatiques CYP 3A4. Par conséquent, en présence de carbamazépine ou d'autres inducteurs des enzymes hépatiques CYP 3A4, il faut parfois ajuster la dose de RISPERDAL[®]. Quand on arrête l'administration de ces médicaments, la posologie de RISPERDAL[®] devrait être réévaluée et, si nécessaire, réduite.

Médicaments qui inhibent le CYP 2D6 et d'autres isoenzymes CYP

Le métabolisme de RISPERDAL[®], un substrat de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome hépatique P450 (CYP 2D6), est influencé par le polymorphisme de l'hydroxylation de la débrisoquine (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique**). Le CYP 2D6 est également responsable du métabolisme d'un grand nombre d'autres médicaments, notamment des phénothiazines, des antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, ainsi que des antiarythmiques et certains bêtabloquants. On doit donc tenir compte d'une interaction possible entre RISPERDAL[®] et les autres substrats du CYP 2D6.

Fluoxétine et paroxétine : La fluoxétine et la paroxétine, inhibiteurs du CYP 2D6, augmentent les taux plasmatiques de rispéridone, ainsi que ceux de rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies mais à un moindre degré. L'interaction pharmacocinétique avec la fluoxétine a été évaluée dans une étude où l'on mesurait les taux plasmatiques de la rispéridone et de ses métabolites à l'état d'équilibre avant et après un traitement de trois semaines en concomitance avec la fluoxétine (n = 10). L'ajout de la fluoxétine a augmenté d'environ deux à trois fois la concentration maximale et l'aire sous la courbe de la rispéridone, et d'environ 50 % la concentration maximale et l'aire sous la courbe de la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies. De même, l'interaction pharmacocinétique avec la paroxétine a été évaluée dans une étude où l'on mesurait les taux plasmatiques de rispéridone et de ses métabolites à l'état d'équilibre avant et après un traitement concomitant de quatre semaines avec la paroxétine (n = 10). Après quatre semaines de traitement par la paroxétine, les concentrations totales de rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone ont subi une augmentation significative de 45 % par rapport au départ. Lorsqu'on instaure ou qu'on suspend un traitement concomitant par la fluoxétine ou la

paroxétine, le médecin devrait réévaluer la posologie de RISPERDAL[®].

Érythromycine : L'érythromycine, un inhibiteur du CYP 3A4, n'a entraîné aucun changement dans la pharmacocinétique de la rispéridone ou de la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies. Une dose unique de 1 mg de rispéridone a été administrée avec des doses multiples d'érythromycine (500 mg quatre fois par jour) à des volontaires sains (n = 18).

Effets d'autres médicaments sur le métabolisme de la rispéridone

Galantamine et donépézil : La galantamine (n = 15) et le donépézil (n = 24), inhibiteurs de la cholinestérase, n'ont entraîné aucun effet sur la pharmacocinétique de la rispéridone ou la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies. Des volontaires sains âgés ont reçu de la galantamine à raison de 12 mg une fois par jour en concomitance avec de la rispéridone à raison de 0,5 mg une fois par jour. Des volontaires sains de sexe masculin ont reçu du donépézil à 5 mg une fois par jour en concomitance avec de la rispéridone à 0,5 mg deux fois par jour.

Cimétidine et ranitidine : La rispéridone a été administrée en dose unique de 1 mg avec des doses multiples soit de cimétidine (400 mg deux fois par jour) soit de ranitidine (150 mg deux fois par jour) à de jeunes volontaires sains adultes (n = 12). L'interaction avec la cimétidine et avec la ranitidine n'a eu qu'un effet minime sur la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies.

Clozapine : L'administration chronique de la clozapine en concomitance avec la rispéridone pourrait diminuer la clairance de la rispéridone.

Topiramate :

Volontaires sains : Une étude portant sur l'interaction entre la rispéridone et le topiramate a été effectuée auprès de 12 volontaires sains (six hommes, six femmes) âgés de 28 à 40 ans en administrant une seule dose de rispéridone (2 mg) et des doses multiples de topiramate (portées graduellement à 200 mg/jour). En la présence du topiramate, l'exposition systémique à la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies a été réduite de façon à produire une baisse de 11 % de l'ASC_{0-∞} moyenne et une baisse statistiquement significative (de 18 %) de la C_{max} moyenne. En la présence du topiramate, l'exposition systémique à la rispéridone a été significativement réduite de façon à produire une baisse respective de 29 % et de 23 % de la C_{max} et de l'ASC_{0-∞} moyennes. La coadministration de topiramate et de rispéridone n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la 9-hydroxy-rispéridone. Les effets d'une dose unique (2 mg/jour) de rispéridone sur la pharmacocinétique de doses multiples de topiramate n'ont pas été étudiés.

Patients atteints de trouble bipolaire : Une autre étude sur l'interaction médicament-médicament a été menée auprès de 52 patients (24 hommes, 28 femmes) âgés de 19 à 56 ans et présentant divers types de trouble bipolaire. Cette étude avait pour but d'évaluer l'effet de la coadministration de rispéridone et de topiramate sur leurs propriétés pharmacocinétiques respectives à l'état d'équilibre. Chez des sujets admissibles, on a stabilisé la posologie de la rispéridone entre 1 et 6 mg/jour pendant deux à trois semaines. On a ensuite ajusté des doses de topiramate de façon à atteindre 100, 250 et 400 mg/jour en plus de la rispéridone pendant une période maximale de six semaines. Puis on a retiré graduellement la rispéridone du traitement sur une période de quatre semaines tout en maintenant le traitement par topiramate (maximum de 400 mg/jour). On a observé une réduction statistiquement significative de l'exposition

systémique à la rispéridone (baisse de 16 % et de 33 % de l'ASC₁₂, et de 13 % et de 34 % pour la C_{max} avec les doses de topiramate de 250 et 400 mg/jour respectivement). La pharmacocinétique de la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies et de la 9-hydroxy-rispéridone a très peu changé. L'exposition systémique au topiramate a légèrement diminué en la présence de rispéridone (de 12,5 % pour la C_{max} moyenne et de 11 % pour l'ASC₁₂ moyenne), cette baisse atteignant le seuil de signification statistique. Aucun changement cliniquement significatif n'a été relevé dans l'exposition systémique à la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies ou au topiramate. Les effets de doses plus élevées de topiramate (supérieures à 400 mg/jour) ne sont pas connus. Par conséquent, si on choisit d'administrer un traitement d'association, il faut surveiller de près les patients recevant l'association rispéridone-topiramate.

Effets de la rispéridone sur le métabolisme d'autres médicaments

Lithium : On n'a observé aucun effet de RISPERDAL[®] (3 mg deux fois par jour) sur la pharmacocinétique du lithium (400, 450 ou 560 mg deux fois par jour) (n = 13).

Valproate : RISPERDAL[®] (4 mg une fois par jour) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du valproate (1 000 mg/jour) (n = 9). Cependant, lors de cet essai clinique, plus d'événements indésirables ont été signalés dans le groupe des sujets recevant l'association rispéridone-valproate que dans le groupe recevant l'association placebo-valproate.

Digoxine : On a étudié l'effet de RISPERDAL[®] (à 0,5 mg/jour fractionné en deux prises) sur les taux plasmatiques de digoxine (à 0,125 mg/jour) à l'état d'équilibre dans le cadre d'une étude croisée avec inversion de traitement à double insu chez 19 volontaires âgés en bonne santé (âge médian de 68 ans dans une fourchette de 61 à 75 ans). RISPERDAL[®] n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre, et les sujets ont bien toléré l'administration associée des deux médicaments.

Des études *in vitro*, dans lesquelles la rispéridone a été administrée en présence de divers médicaments à forte fixation protéique, ont indiqué que la fixation protéique ne subirait aucune modification d'importance clinique ni pour RISPERDAL[®] ni pour les autres médicaments testés.

Interactions médicament-aliment

La solution orale RISPERDAL[®] est compatible avec les boissons suivantes : l'eau, le café, le jus d'orange et le lait à faible teneur en matières grasses. Cependant, elle n'est pas compatible avec le cola ou le thé. Voir également **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Interactions médicament-plante médicinale

Des interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Des interactions avec des examens de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Se reporter à **Populations particulières** pour la posologie recommandée chez les patients suivants :

- Patients prédisposés à l'hypotension
- Patients gériatriques
- Insuffisants rénaux
- Insuffisants hépatiques

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

Schizophrénie et troubles psychotiques apparentés

RISPERDAL[®] (rispéridone) peut être administré une ou deux fois par jour, en commençant le plus souvent par 1 à 2 mg par jour. La dose doit être ajustée progressivement pendant plusieurs jours selon la réponse clinique jusqu'à une dose cible de 4 à 6 mg par jour. Pour certains patients, il peut être bénéfique de commencer par une dose initiale encore plus faible et/ou d'augmenter la dose plus lentement.

S'il y a lieu d'ajuster davantage la posologie, on devrait le faire à des intervalles minimaux d'une semaine puisque, d'habitude, il faut environ une semaine pour que le taux du métabolite actif atteigne l'état d'équilibre. Quand des ajustements sont nécessaires, il est recommandé de procéder par petits paliers de 1 mg de plus ou de moins.

Lors des essais cliniques contrôlés, on a observé les effets thérapeutiques optimaux avec des posologies comprises entre 4 et 8 mg par jour. Toutefois, l'expérience clinique démontre que la majorité des patients obtiennent un effet thérapeutique satisfaisant à une dose de 6 mg par jour. Des posologies au-dessus de 10 mg par jour ne se sont pas avérées plus efficaces que les doses plus faibles et ont été associées à davantage de symptômes extrapyramidaux et autres événements indésirables.

L'innocuité de RISPERDAL[®] n'a pas été établie pour des doses quotidiennes supérieures à 16 mg administrées en deux prises. En cas d'administration une fois par jour, l'innocuité n'a pas été établie pour une dose unique supérieure à 8 mg.

Substitution de RISPERDAL[®] à d'autres antipsychotiques

Lorsque les conditions médicales le permettent, il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement en cours tout en instaurant le traitement par RISPERDAL[®]. Dans tous les cas, la période de chevauchement des deux antipsychotiques doit être limitée à un minimum. Si le patient reçoit un antipsychotique à effet retard, on y substitue RISPERDAL[®] au moment prévu pour l'injection suivante. On doit réévaluer de façon périodique la nécessité de poursuivre la médication antiparkinsonienne en cours.

Traitement d'entretien

Il est recommandé que les patients répondant au traitement continuent de prendre RISPERDAL[®] à la plus faible dose nécessaire pour maintenir la rémission. On doit évaluer les patients de façon régulière dans le but de déterminer le besoin de traitement d'entretien. Bien qu'il n'existe pas de

données suffisantes pour affirmer combien de temps un patient devrait prendre RISPERDAL[®], l'efficacité d'un traitement d'entretien a été bien établie pour beaucoup d'autres antipsychotiques.

Troubles comportementaux associés à la démence grave

On recommande aux médecins d'évaluer les risques et avantages de l'utilisation de RISPERDAL[®] chez les patients âgés atteints de démence en tenant compte des prédicteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ou des affections cardiovasculaires existantes chez le patient individuel (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Si des signes ou symptômes d'événements indésirables cérébrovasculaires surviennent, on devrait envisager l'interruption du traitement.

La dose initiale recommandée est de 0,25 mg de RISPERDAL[®] deux fois par jour. Cette dose doit être ajustée par paliers de 0,25 mg/jour à des intervalles approximatifs de deux à quatre jours. Pour la plupart des patients, la dose optimale est de 0,5 mg deux fois par jour (1 mg/jour). Cependant, il peut être bénéfique pour certains patients d'augmenter la dose jusqu'à un maximum de 1 mg deux fois par jour (2 mg/jour).

En raison de l'instabilité des symptômes traités, on devrait considérer périodiquement des ajustements posologiques (augmentation ou diminution de la dose) ou l'interruption du traitement.

En l'absence d'expérience avec des patients plus jeunes, il n'est pas possible de faire des recommandations posologiques à leur égard.

Manie bipolaire

RISPERDAL[®] doit être administré une fois par jour, en commençant par 2 à 3 mg par jour. On doit ajuster la posologie, selon la réponse clinique et la tolérabilité, à intervalles d'au moins 24 heures et augmenter ou réduire la posologie par paliers de 1 mg par jour. On n'a pas étudié de doses de RISPERDAL[®] supérieures à 6 mg chez des patients atteints de trouble bipolaire. Dans deux essais cliniques contrôlés, la dose quotidienne la plus utilisée a été de 1 à 4 mg/jour. Dans chacun des trois essais, RISPERDAL[®] s'est avéré efficace dans toute la fourchette posologique administrée, bien que l'ampleur de l'effet dans le groupe ayant reçu une dose modale moyenne de 3 à 4 mg/jour ait été supérieure à celle observée dans le groupe ayant reçu une dose modale moyenne de 5 à 6 mg/jour (la dose modale moyenne correspond à la moyenne de la dose quotidienne administrée le plus fréquemment dans les trois essais).

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de RISPERDAL[®] à long terme et comme mesure préventive du trouble bipolaire n'ont pas été évaluées. On recommande aux médecins qui décident de prescrire RISPERDAL[®] pour des périodes prolongées de procéder à une réévaluation périodique des risques et des avantages à long terme du médicament pour chaque patient.

Populations particulières

Gériatrie

La rispéridone est en grande partie excrétée par les reins. Par conséquent, le risque de toxicité pourrait être supérieur en présence de dysfonction rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il faut faire preuve de prudence lors du choix de la dose à administrer et de l'ajustement posologique. Il pourrait également s'avérer utile de surveiller la fonction rénale chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique et Tableau 1.8**).

Chez les patients schizophrènes âgés, il faut augmenter la dose de RISPERDAL[®] lentement, en partant d'une dose initiale de 0,25 mg deux fois par jour jusqu'à un maximum de 3 mg par jour. Comme l'élimination de RISPERDAL[®] est un peu plus lente chez ces patients, on doit tenir compte du risque d'accumulation (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique et Tableau 1.8**).

Patients prédisposés à l'hypotension

La prudence est de règle avec les patients sujets à l'hypotension artérielle, et on doit envisager des doses initiales plus faibles, soit 0,25 à 0,5 mg deux fois par jour.

Insuffisants hépatiques

L'utilisation de RISPERDAL[®] chez les insuffisants hépatiques commande la prudence.

La concentration plasmatique de la fraction libre de la rispéridone augmente chez les insuffisants hépatiques, ce qui peut accroître l'effet du médicament. En règle générale, on devrait réduire de moitié la dose initiale et les doses consécutives en présence de dysfonction hépatique et recourir à un ajustement plus graduel des doses, en suivant la posologie de deux prises par jour.

Chez les insuffisants hépatiques atteints de schizophrénie ou de troubles psychotiques apparentés, la dose initiale devrait être de 0,25 à 0,5 mg deux fois par jour. On peut ensuite augmenter cette dose au besoin par paliers de 0,5 mg deux fois par jour jusqu'à 1 à 2 mg deux fois par jour. Au-delà de la posologie à 1,5 mg deux fois par jour, les augmentations de doses devraient en général s'effectuer à des intervalles d'au moins une semaine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hépatique/biliaire/pancréatique, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique et Tableau 1.8**).

Insuffisants rénaux

L'utilisation de RISPERDAL[®] chez les insuffisants rénaux commande la prudence.

Les insuffisants rénaux sont moins capables d'éliminer la fraction active de l'antipsychotique que les adultes exempts de dysfonction rénale. En règle générale, on devrait réduire de moitié la dose initiale et les doses consécutives en présence de dysfonction rénale et recourir à un ajustement plus graduel des doses, en suivant la posologie de deux prises par jour. La dose initiale recommandée est de 0,5 mg deux fois par jour et l'augmentation des doses devrait se faire par paliers de 0,5 mg deux fois par jour au maximum. Au-delà de la posologie à 1,5 mg deux fois par jour, les augmentations de doses devraient en général s'effectuer à des intervalles

d'au moins une semaine. Chez certains patients, un ajustement posologique plus lent encore pourrait être approprié sur le plan médical (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Rénal, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique** et **Tableau 1.8**).

Dose oubliée

La dose omise doit être reportée au moment prévu pour la dose suivante. Les doses ne doivent pas être doublées.

Administration

RISPERDAL[®] peut être administré sous forme de comprimés ou de solution orale.

RISPERDAL[®] M-TAB[®] est administré sous forme de comprimés à dissolution orale. Toutes ces préparations peuvent être prises pendant ou en dehors des repas. Afin d'éviter l'apparition d'une hypotension orthostatique, la dose de RISPERDAL[®] doit être augmentée progressivement.

Les comprimés RISPERDAL[®] M-TAB[®] ne doivent pas être divisés en deux.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des cas de surdosage ont été signalés avec RISPERDAL[®] (rispéridone), les doses estimées étant comprises entre 20 et 360 mg. En général, les signes et symptômes observés étaient dus à une manifestation excessive des effets pharmacologiques connus du médicament, en particulier : somnolence, sédation, tachycardie, hypotension artérielle et symptômes extrapyramidaux. Allongement de l'intervalle QT, élargissement du complexe QRS, convulsions, hyponatrémie et hypokaliémie ont également été signalés à la suite d'un surdosage. Des torsades de pointes ont été signalées, associées au double surdosage de RISPERDAL[®] oral et de paroxétine.

Traitement du surdosage

Comme il n'existe pas d'antidote spécifique de RISPERDAL[®], le traitement à entreprendre est surtout un traitement symptomatique de soutien. On doit établir et maintenir le dégagement des voies respiratoires de façon à assurer une oxygénation et une ventilation appropriées. On doit envisager un lavage d'estomac (après intubation endotrachéale, si le patient est inconscient) et l'administration de charbon activé associé à un laxatif.

Une surveillance cardiovasculaire doit être mise en route immédiatement avec électrocardiographie continue afin de détecter les arythmies possibles. L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles que l'administration de solutés intraveineux. L'adrénaline ne doit pas être utilisée, car la stimulation des récepteurs bêta peut aggraver l'hypotension dans le contexte d'un blocage des récepteurs alpha sous l'influence de RISPERDAL[®]. En cas de réactions extrapyramidales graves, on doit administrer un agent anticholinergique. Enfin, jusqu'au rétablissement complet, le patient doit être soumis à une surveillance et à un contrôle médical étroits.

Pour le traitement du surdosage, le médecin doit envisager la possibilité d'effets dus à une polypharmacie.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La rispéridone, un dérivé du benzisoxazole, est un antipsychotique atypique qui se fixe avec une forte affinité sur les récepteurs sérotoninergiques de type 2 (5-HT₂), dopaminergiques de type 2 (D₂) et α₁-adrénergiques. La rispéridone se fixe avec une plus faible affinité sur les récepteurs α₂-adrénergiques et histaminergiques H₁. Enfin, elle ne se fixe pas sur les récepteurs dopaminergiques D₁ et n'a pas d'affinité (lorsque testée à des concentrations > 10⁻⁵ M) pour les récepteurs cholinergiques muscariniques. En raison du manque de liaison aux récepteurs muscariniques, la rispéridone ne devrait pas produire d'effets indésirables anticholinergiques.

La liaison aux récepteurs a été également démontrée *in vivo* chez l'être humain. La tomographie à émission de positons a permis de démontrer que la rispéridone bloquait les récepteurs 5-HT_{2A} et dopaminergiques D₂ chez trois volontaires sains. Bien qu'elle exerce une puissante action antagoniste sur les récepteurs D₂, ce qui est réputé exercer un effet favorable sur les symptômes positifs de la schizophrénie, la rispéridone diminue moins fortement l'activité motrice et provoque moins souvent la catalepsie dans les modèles animaux que les antipsychotiques classiques. La rispéridone s'est aussi avérée l'un des antagonistes les plus puissants des récepteurs 5-HT_{2A} (récepteurs humains clonés). On a noté que l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} peut inverser des déficits dans plusieurs modèles animaux *in vivo* ayant une valeur prédictive de l'activité d'antipsychotiques atypiques (telle que le déficit social provoqué par la PCP, la libération de dopamine dans le cortex préfrontal déterminée par microdialyse, l'hyperlocomotion provoquée par les antagonistes des glutamates). Enfin, cet antagonisme équilibré des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques au niveau central pourrait diminuer le potentiel d'effets secondaires extrapyramidaux.

Pharmacocinétique

Absorption : Après administration orale, la rispéridone a été bien absorbée et a présenté une biodisponibilité élevée. Dans l'intervalle thérapeutique elle a produit des concentrations plasmatiques proportionnelles à la dose, mais qui variaient considérablement d'un sujet à l'autre. Les pics plasmatiques moyens de la rispéridone et de la 9-hydroxy-rispéridone ont été atteints environ une heure et trois heures, respectivement, après l'administration du médicament. La prise d'aliments n'a pas eu de répercussion sur l'absorption et, par conséquent, la rispéridone peut être administrée à l'heure des repas ou entre les repas.

Distribution : La rispéridone est rapidement distribuée dans l'organisme. Le volume de distribution est de 1 à 2 litres/kg. Les concentrations de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone atteignent l'état d'équilibre en un à deux jours et en cinq à six jours, respectivement. Dans le plasma, la rispéridone se fixe sur l'albumine et sur l'α₁-glycoprotéine acide (AGP). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 88 % pour la rispéridone et de 77 % pour son

métabolite.

Métabolisme : La rispéridone est largement métabolisée dans le foie par le CYP 2D6 de façon à former la 9-hydroxy-rispéridone, un métabolite actif important qui semble être analogue à la rispéridone quant à l'activité de fixation sur les récepteurs. (La N-désalkylation représente une autre voie métabolique de moindre importance.) Par conséquent, l'effet clinique du médicament provient vraisemblablement des concentrations combinées de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone. L'hydroxylation de la rispéridone dépend de la débrisoquine 4-hydroxylase, c.-à-d. que le métabolisme de la rispéridone est influencé par le polymorphisme génétique du mode d'hydroxylation de la débrisoquine. Par conséquent, les concentrations de la molécule mère et du métabolite actif diffèrent considérablement selon l'efficacité de cette voie métabolique chez le sujet. Cependant, la concentration de rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies n'a pas différé sensiblement selon la rapidité ou la lenteur du métabolisme des sujets. Les demi-vies d'élimination étaient similaires chez tous les sujets (environ 20 à 24 heures).

Excrétion : Une semaine après l'administration, 70 % de la dose administrée a été éliminée dans les urines et 14 % dans les selles. Dans les urines, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone réunies représentent 35 à 45 % de la dose administrée. Le reste est composé de métabolites inactifs.

Populations et états pathologiques particuliers

Les paramètres pharmacocinétiques observés dans divers sous-groupes de patients sont résumés au tableau 1.8.

Tableau 1.8 : Paramètres pharmacocinétiques médians de rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies dans divers sous-groupes de patients après l'administration orale d'une dose unique de 1 mg de rispéridone

Paramètres	Jeunes patients	Patients âgés	Insuffisants hépatiques	Insuffisants rénaux	
				Insuffisance modérée	Insuffisance grave
N	8	12	8	7	7
âge (années)	30	69	51	57	52
fourchette	25-35	65-78	35-73	34-68	29-66
T _{max} (h)	2	1,5	1	1	2
C _{max} (ng/ml)	9,1	10,2	8,5	13,0	13,3
t _{1/2} (h)	17	23	16	25	29
ASC _{0-∞} (ng.h/ml)	132	189	145	272	417
Cl _{réf} (ml/min/1,73 m ²)	55	41	57	17	9,5
rispéridone (% non liée)	16	14	22	14	16
Cl _{orale} (ml/min)	127	89	119	61	40

n : nombre de sujets

T_{max} : délai d'obtention du pic plasmatique

C_{max} : pic plasmatique

t_{1/2} : demi-vie d'élimination

ASC_{0-∞} : aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps

Cl_{réf} : clairance rénale

Cl_{orale} : clairance orale

Les résultats obtenus avec une dose de 1 mg de rispéridone ont révélé de modestes différences pharmacocinétiques chez les sujets âgés, y compris une réduction d'environ 30 % de la clairance

de la fraction active de l'antipsychotique. Chez les patients présentant une dysfonction hépatique, la fraction non liée de la rispéridone était augmentée d'environ 35 %, en raison de la diminution des concentrations de l' α_1 -glycoprotéine acide et de l'albumine. Chez les patients présentant une dysfonction rénale, les différences étaient marquées, la C_{max} et l'ASC de la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies étant augmentées d'environ 40 et 160 % respectivement, la demi-vie étant prolongée d'environ 60 % et la clairance étant diminuée d'environ 60 %.

Concentrations plasmatiques chez les patients atteints de démence grave

Les concentrations plasmatiques de la rispéridone et de son métabolite principal, la 9-hydroxy-rispéridone, ont été déterminées à l'état d'équilibre. On a fait des prises de sang chez 85 % de tous les participants aux essais qui recevaient de la rispéridone. Les prises de sang ont été effectuées avant l'administration de la dose matinale, de sorte que les valeurs indiquées au tableau 1.9 représentent les creux plasmatiques.

Tableau 1.9 : Creux plasmatiques médians de rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies à l'état d'équilibre chez des patients atteints de démence grave

Posologie (mg/j) (administration b.i.d.)	Creux plasmatiques médians (ng/ml)
0,5	5,8
1,0	14,3
2,0	24,0

Dans la fourchette posologique de 0,5 à 2 mg par jour (0,25 à 1 mg b.i.d.), le taux plasmatique de rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies a été proportionnel à la dose.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés RISPERDAL[®] (rispéridone) et les comprimés RISPERDAL[®] M-TAB[®] (rispéridone) à dissolution orale entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Conserver la solution orale RISPERDAL[®] entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière et du gel.

Garder RISPERDAL[®] hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques et conditionnement

RISPERDAL[®] (rispéridone) se présente sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés pelliculés

0,25 mg de rispéridone : comprimés jaunes, de forme oblongue et biconvexe, portant l'inscription « JANSSEN » sur un côté et « Ris 0.25 » sur l'autre. Flacons de 100 comprimés.

0,5 mg de rispéridone : comprimés rouge-brun, de forme oblongue et biconvexe, à entaille sécable, portant l'inscription « JANSSEN » sur un côté et « Ris 0.5 » sur l'autre. Flacons de 100 comprimés.

1 mg de rispéridone : comprimés blancs de forme oblongue et biconvexe, portant l'inscription « Ris » et « 1 » sur un côté. Les comprimés peuvent être sécables. Plaquettes alvéolées de 60 comprimés, flacons de 500 comprimés.

2 mg de rispéridone : comprimés orange sécables, de forme oblongue et biconvexe, portant l'inscription « Ris » et « 2 » sur un côté. Plaquettes alvéolées de 60 comprimés, flacons de 500 comprimés.

3 mg de rispéridone : comprimés jaunes sécables, de forme oblongue et biconvexe, portant l'inscription « Ris » et « 3 » sur un côté. Plaquettes alvéolées de 60 comprimés, flacons de 250 comprimés.

4 mg de rispéridone : comprimés verts sécables, de forme oblongue et biconvexe, portant l'inscription « Ris » et « 4 » sur un côté. Flacons de 60 comprimés.

Solution orale

La solution orale RISPERDAL[®] dosée à 1 mg/ml se présente en flacons de 30 ml avec bouchon de sécurité en plastique ne pouvant être ouvert par un enfant. Le flacon est accompagné d'une pipette calibrée en milligrammes et en millilitres. Le volume calibré minimal est de 0,25 ml et le volume calibré maximal est de 3 ml. Des graduations à intervalles de 0,25 ml sont inscrites sur la pipette jusqu'à 3 ml.

Des renseignements pour le patient ainsi que des illustrations sur l'utilisation de la pipette calibrée sont fournis avec la solution orale RISPERDAL[®] (voir **Monographie de produit, PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**). Selon les tests effectués, la solution orale RISPERDAL[®] est compatible avec l'eau, le café, le jus d'orange et le lait à faible teneur en matières grasses, mais elle N'EST PAS COMPATIBLE avec le cola ni le thé.

Comprimés RISPERDAL[®] M-TAB[®] (rispéridone) à dissolution orale

0,5 mg de rispéridone : comprimés corail pâle, ronds, biconvexes, portant l'inscription « R0.5 ». Plaquettes alvéolées de 28 par boîte.

1 mg de rispéridone : comprimés corail pâle, carrés, biconvexes, portant l'inscription « R1 ». Plaquettes alvéolées de 28 par boîte.

2 mg de rispéridone : comprimés biconvexes, portant l'inscription « R2 ». Les comprimés fabriqués avant 2006 sont corail pâle et ronds. Les comprimés fabriqués à partir de 2006 sont corail et carrés. Plaquettes alvéolées de 28 par boîte.

3 mg de rispéridone : comprimés corail, ronds, biconvexes, portant l'inscription « R3 ».

Plaquettes alvéolées de 28 par boîte.

4 mg de rispéridone : comprimés corail, ronds, biconvexes, portant l'inscription « R4 ».

Plaquettes alvéolées de 28 par boîte.

Composition

Les comprimés RISPARDAL[®] sont disponibles en six concentrations de 0,25, 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg de rispéridone par comprimé.

Les ingrédients inertes suivants sont présents dans tous les comprimés : lactose, amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, silice colloïdale, laurylsulfate de sodium et propylène glycol.

De plus, tous les comprimés, à l'exception de ceux à 1 mg, contiennent du talc et du bioxyde de titane.

Les comprimés contiennent aussi les colorants suivants :

0,25 mg : oxyde de fer jaune

0,5 mg : oxyde de fer rouge

1 mg : aucun

2 mg : laque d'aluminium au jaune soleil FCF

3 mg : jaune de quinoléine

4 mg : jaune de quinoléine, laque d'aluminium à l'indigotine

RISPARDAL[®] est aussi disponible en solution orale dosée à 1 mg/ml de rispéridone sous forme de tartrate de rispéridone. Les ingrédients inertes de cette solution sont : acide tartrique, acide benzoïque, hydroxyde de sodium et eau purifiée.

Les comprimés RISPARDAL[®] M-TAB[®] à dissolution orale sont disponibles en cinq concentrations contenant 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg de rispéridone par comprimé. Les ingrédients inactifs suivants sont présents dans toutes les concentrations : résine polacrilex, gélatine, mannitol, glycine, siméthicone, carbomère 934P, hydroxyde de sodium, aspartame, oxyde de fer rouge et essence de menthe poivrée. Les comprimés à 2 mg fabriqués à partir de 2006 ainsi que les comprimés à 3 et 4 mg renferment également de la gomme de xanthane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

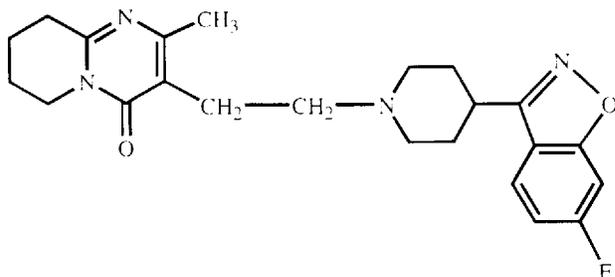
Substance pharmaceutique

Nom propre : rispéridone

Nom chimique : 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-pipéridinyl]éthyl]-6,7,8,9-tétrahydro-2-méthyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₃H₂₇FN₄O₂; 410,49

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La rispéridone est une poudre de couleur blanche à blanchâtre. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau (pH = 8,7), franchement soluble dans le dichlorométhane et soluble dans le méthanol et l'HCl à 0,1 N.

Constante d'ionisation : pK_{a1} = 8,24

pK_{a2} = 3,11

Coefficient de partage : log P = 3,04

Point de fusion : 169-173 °C

ESSAIS CLINIQUES

Schizophrénie

Essais cliniques de courte durée

L'efficacité de RISPERDAL[®] (rispéridone) pour le traitement des manifestations de la schizophrénie a été établie par trois essais cliniques bien contrôlés, en double insu et de courte durée (six à huit semaines), sur des patients psychotiques hospitalisés répondant aux critères diagnostiques du DSM-III-R pour la schizophrénie.

La symptomatologie psychiatrique a été évaluée selon les échelles d'appréciation suivantes : PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) : score total et sous-échelles des symptômes positifs et négatifs; BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) : score total et ensemble indicatif d'une psychose (conceptualisation désordonnée, comportement hallucinatoire, méfiance et contenu idéique insolite); CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity of Illness*); SANS (*Scale for Assessing Negative Symptoms*).

Ces essais ont donné les résultats suivants :

Un essai en double insu à doses variables de six semaines (n = 160) a comparé des doses de RISPERDAL[®] ajustées jusqu'à un maximum de 10 mg par jour à des doses d'halopéridol ajustées jusqu'à un maximum de 20 mg par jour ou à un placebo. La dose moyenne de RISPERDAL[®] a été de 7,8 mg par jour en fin d'étude. RISPERDAL[®] s'est montré supérieur au placebo dans une mesure statistiquement significative selon la BPRS (score total et ensemble indicatif d'une psychose) et d'après la SANS et la CGI-S.

Un essai en double insu à posologie fixe de huit semaines (n = 1 356) a comparé cinq doses de RISPERDAL[®] (1, 4, 8, 12 et 16 mg par jour) à l'halopéridol à 10 mg par jour ou à un placebo. Les doses plus élevées ont donné des résultats généralement supérieurs à ceux de la dose de 1 mg. Au score total et à la sous-échelle des symptômes négatifs de la PANSS, ainsi qu'au score total de la BPRS, on a établi un rapport dose-effet en forme de cloche où les réponses thérapeutiques optimales se situaient aux doses de 4 mg et de 8 mg. À la sous-échelle des symptômes positifs de la PANSS et dans l'ensemble indicatif d'une psychose de la BPRS, le rapport dose-effet a été linéaire, c'est-à-dire qu'une augmentation de la dose a entraîné une augmentation de l'efficacité.

Un essai en double insu à posologie fixe de huit semaines (n = 513) a comparé quatre doses de RISPERDAL[®] (2, 6, 10 et 16 mg par jour) à l'halopéridol à 20 mg par jour ou à un placebo. RISPERDAL[®] s'est montré supérieur au placebo dans une mesure statistiquement significative pour l'ensemble des échelles (PANSS : score total et sous-échelles des symptômes positifs et négatifs; BPRS : score total et ensemble indicatif d'une psychose, et CGI-S), quoique la différence entre la dose de 2 mg par jour et le placebo n'ait pas atteint un niveau statistiquement significatif dans tous les cas. Le taux de réponse le plus soutenu pour l'ensemble des mesures a été celui obtenu avec la dose quotidienne de 6 mg. Aucun avantage supplémentaire n'a été constaté pour les doses plus élevées.

L'efficacité et l'innocuité de RISPERDAL[®] administré une fois par jour ont été établies par un essai de quatre semaines contrôlé par placebo. Des patients hospitalisés (n = 246) ayant répondu aux critères de la schizophrénie selon le DSM-IV ont reçu soit des doses fixes de 4 ou 8 mg par jour de RISPERDAL[®], soit un placebo. Les deux groupes sous RISPERDAL[®] ont eu une réponse supérieure à celle du groupe sous placebo selon plusieurs moyens de mesure, dont la « réponse clinique » (réduction ≥ 20 % du score total de la PANSS), le score total de la PANSS et l'ensemble indicatif d'une psychose de la BPRS (tiré de la PANSS). En général, les patients recevant 8 mg par jour de RISPERDAL[®] ont eu une meilleure réponse que ceux recevant 4 mg par jour.

Dans toutes les études, on a constaté des manifestations indésirables de type parkinsonien qui, quoique légères, étaient liées à la dose. RISPERDAL[®] a augmenté la prolactinémie. En raison de son action antiadrénergique sur les récepteurs α_1 , on a également observé une hypotension orthostatique accompagnée d'une tachycardie compensatrice.

Essais cliniques de longue durée

L'efficacité et l'innocuité à long terme de RISPERDAL[®] ont été démontrées lors d'un essai randomisé en double insu à groupes parallèles (n = 365), d'une durée de un à deux ans. Au cours de cet essai, on a comparé le temps écoulé avant rechute entre un traitement d'entretien utilisant RISPERDAL[®] (1-8 mg/jour, moyenne = 5 mg/jour) et un traitement d'entretien utilisant l'halopéridol (2,5-20 mg/jour, moyenne = 8 mg/jour). Cet essai regroupait des patients chroniques qui répondaient aux critères DSM-IV de la schizophrénie ou du trouble schizo-affectif et qui étaient stabilisés depuis au moins un mois. Une différence statistiquement significative a été constatée entre les groupes de traitement avec RISPERDAL[®] et avec l'halopéridol en ce qui concerne la distribution du délai de rechute (moyenne de 452 jours contre 391 jours).

Le tableau des événements indésirables observés chez des patients recevant RISPERDAL[®] dans le cadre d'essais de longue durée concordait avec celui observé au cours des essais de courte durée.

Troubles comportementaux associés à la démence grave

Deux essais cliniques bien contrôlés ont permis d'évaluer l'effet de RISPERDAL[®] dans le traitement des troubles comportementaux chez des patients âgés atteints de démence grave. Le premier a été une étude de rapport dose-effet à doses fixes comparant l'effet de RISPERDAL[®], aux doses de 0,5 mg, de 1 mg et de 2 mg par jour, à celui d'un placebo (n = 617). Le second a été une étude à doses variables comparant l'effet de RISPERDAL[®] à celui de l'halopéridol et à celui d'un placebo (n = 344). La durée des études a été de 12 semaines. Dans les deux cas, les patients devaient répondre aux critères diagnostiques du DSM-IV pour la maladie d'Alzheimer et/ou pour la démence vasculaire. Pour évaluer l'efficacité symptomatique, on a fait appel à l'échelle BEHAVE-AD (*Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*), au CMAI (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*) et à la CGI-C (*Clinical Global Impression-Change*). Les événements indésirables potentiels de type extrapyramidal ont été évalués à l'aide de l'ESRS (*Extrapyramidal Symptom Rating Scale*).

Dans l'étude à doses fixes, on avait établi un diagnostic de maladie d'Alzheimer, de démence vasculaire ou de démence mixte chez 73 %, 16 % et 12 % des patients, respectivement. Au départ, les scores au MMSE (*Mini-Mental State Examination*) variaient entre 6 et 7,8 et plus de 95 % des patients atteignaient au moins le niveau 6 du FAST (*Functional Assessment Staging*). L'âge médian des patients traités par RISPERDAL[®] se situait entre 82 et 84 ans dans une fourchette globale de 60 à 105 ans. RISPERDAL[®], à raison de 1 et de 2 mg par jour fractionnés en deux prises, a réduit de façon significative l'agressivité verbale et physique et le comportement psychotique. Les différences entre la dose de 0,5 mg et le placebo n'ont pas atteint un niveau statistiquement significatif. L'incidence des événements indésirables de type

extrapyramidal a été sensiblement plus élevée avec RISPERDAL[®] à 2 mg par jour qu'avec le placebo. Les différences entre RISPERDAL[®] à 0,5 mg ou 1 mg par jour et le placebo n'étaient pas significatives.

Dans l'étude à doses variables, on a établi un diagnostic de maladie d'Alzheimer, de démence vasculaire ou de démence mixte chez 67 %, 26 % et 7 % des patients, respectivement. Au départ, les scores au MMSE se situaient entre 7,9 et 8,8. Au FAST, 61 % et 31 % des patients atteignaient le stade 6 et le stade 7, respectivement. L'âge médian des patients traités par RISPERDAL[®] était de 81 ans (dans une fourchette de 68 à 97 ans). RISPERDAL[®], à une dose finale moyenne de 1,1 mg par jour fractionnée en deux prises, a diminué de façon significative le comportement agressif, sans toutefois atténuer la psychose. Les scores à l'ESRS, évaluant les symptômes extrapyramidaux, étaient similaires parmi les patients sous RISPERDAL[®] et ceux sous placebo.

RISPERDAL[®] n'a eu aucun effet sur les autres comportements évalués au moyen de la BEHAVE-AD, notamment les troubles de l'activité, l'anxiété et les phobies, et les troubles affectifs. De plus, le médicament n'a eu aucun effet sur les scores au MMSE ou au FAST.

Trouble bipolaire – Manie

L'efficacité de RISPERDAL[®] dans le traitement aigu des épisodes maniaques liés au trouble bipolaire I a été démontrée dans le cadre de trois essais cliniques en monothérapie contrôlés par placebo et menés en double insu. Les essais ont inclus des patients déjà hospitalisés répondant aux critères du DSM-IV pour trouble bipolaire I avec épisodes maniaques (avec ou sans caractéristiques psychotiques).

Dans les trois essais, on a randomisé les patients dans deux groupes : placebo (n = 409) ou rispéridone (n = 434). L'un des essais a également compris un groupe traité par l'halopéridol (n = 144). Les trois essais ont eu une durée de trois semaines.

Dans le cadre de ces essais, on a étudié des posologies souples variant de 1 à 6 mg/jour. Les patients ont reçu une dose initiale de 2 à 3 mg de RISPERDAL[®] au jour 1, et pouvaient ensuite recevoir une augmentation ou une réduction de 1 mg/jour selon la réponse clinique et la tolérance. Le principal instrument utilisé pour évaluer les symptômes maniaques a été l'échelle *Young Mania Rating Scale* (YMRS) et le principal paramètre a été la variation du score YMRS total à la semaine 3 par rapport au départ (dernière observation reportée - LOCF).

- Les trois essais ont démontré que, dans une fourchette posologique souple de 1 à 6 mg/jour, RISPERDAL[®] a été supérieur au placebo à un degré statistiquement significatif dans la réduction des symptômes maniaques tels que mesurés par le paramètre principal, à savoir la variation moyenne du score YMRS total par rapport au départ (LOCF) au cours de trois semaines ($p < 0,001$).
- Les résultats d'efficacité secondaires correspondaient bien en général au résultat mesuré par le paramètre primaire. Le pourcentage de patients ayant éprouvé une réduction ≥ 50 % du score YMRS total entre le départ et le point de mesure (3 semaines, LOCF) a été significativement plus important dans le groupe RISPERDAL[®] que dans le groupe placebo dans les trois essais.

Essais comparatifs sur la biodisponibilité

Bioéquivalence des préparations orales

Des études pharmacocinétiques montrent la bioéquivalence des comprimés RISPERDAL[®] et des comprimés RISPERDAL[®] M-TAB[®], basée sur les paramètres C_{max} , $ASC_{dern.}$ et ASC_{∞} , en ce qui concerne la rispéridone, la 9-hydroxy-rispéridone et la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies. Les comprimés RISPERDAL[®] M-TAB[®] peuvent être utilisés en remplacement des comprimés RISPERDAL[®].

Les comprimés RISPERDAL[®] M-TAB[®] à dissolution orale et la solution orale RISPERDAL[®] sont bioéquivalents aux comprimés RISPERDAL[®].

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

RISPERDAL[®] (rispéridone) représente une nouvelle génération de neuroleptiques qui sont de puissants antagonistes à la fois de la sérotonine (récepteurs 5-HT₂) et de la dopamine (récepteurs D₂).

Lors des essais *in vitro* de fixation aux récepteurs, la rispéridone a manifesté une grande affinité pour les récepteurs suivants (K_i en nM) : 5-HT₂ (0,16), α_1 -adrénergiques (0,81), dopaminergiques D₂ (1,4), histaminergiques H₁ (2,1) et α_2 -adrénergiques (7,5). La rispéridone n'a eu aucun effet sur les sites récepteurs cholinergiques muscariniques ($K_i > 10\ 000$ nM). L'affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₂ dans le cerveau du rat n'a accusé que peu de variation régionale et a été comparable à l'affinité pour des clones de récepteurs D₂ humains.

Antagonisme sérotoninergique

Chez le rat, la rispéridone a inhibé, en fonction de la dose, les effets sur le comportement induits par la tryptamine, la mescaline, le 5-HTP et la DOM (2,5-diméthoxy-4-méthylamphétamine) (DE_{50} : 0,014 à 0,049 mg/kg s.c.). Les doses élevées de rispéridone ont bloqué complètement les effets des agonistes de la sérotonine sur le comportement.

Lors des études de discrimination, la rispéridone s'est révélée un antagoniste puissant et sélectif du LSD et de la DOM (0,024 à 0,028 mg/kg s.c.) et était dépourvue d'activité agoniste partielle sur les récepteurs 5-HT₂ et de risque d'intoxication et de dépendance de type LSD. Chez le rat, de faibles doses de rispéridone (0,01 à 0,16 mg/kg i.p.) ont augmenté le sommeil profond à ondes lentes et réduit le sommeil paradoxal.

L'antagonisme des récepteurs 5-HT₂ périphériques s'est traduit, à très faibles doses, par la neutralisation de la cyanose induite par la tryptamine chez le rat (DE_{50} : 0,0011 mg/kg s.c.) et du bronchospasme induit par la sérotonine chez le cobaye (DE_{50} : 0,0027 mg/kg i.p.).

Antagonisme dopaminergique D₂

La rispéridone a inhibé, en fonction de la dose, les effets comportementaux induits par l'apomorphine et par l'amphétamine, à savoir le comportement de verticalisation produit par

l'apomorphine chez la souris (DE_{50} : 0,062 mg/kg i.p.), l'hyperactivité déclenchée par l'amphétamine chez le rat (0,02 à 0,04 mg/kg), les stéréotypies induites par l'apomorphine chez le rat (DE_{50} : 3,2 mg/kg i.p.) et le comportement rotatoire provoqué par l'apomorphine chez la souris unilatéralement lésée par la 6-hydroxy-dopamine (dose comprise entre 0,1 et 1 mg/kg). La rispéridone a réduit également la locomotion spontanée (DE_{50} : 0,22 mg/kg s.c.) et les réflexes conditionnés d'évitement (DE_{50} : 0,48 mg/kg i.p.) chez le rat, et a déclenché une catalepsie aux doses allant de 0,59 à 3 mg/kg s.c.

La rispéridone a augmenté la concentration des métabolites de la dopamine (DOPAC et HVA), en fonction de la dose, dans diverses régions du cerveau.

Comme d'autres neuroleptiques, la rispéridone a également produit des effets liés au blocage des récepteurs dopaminergiques D_2 périphériques. La rispéridone a été un antagoniste puissant des vomissements provoqués par l'apomorphine chez le chien (de 0,005 à 0,007 mg/kg) après administration i.v., s.c. ou p.o. Après administration orale, le début de l'action était rapide et l'effet durait 24 heures. *In vitro*, la rispéridone a inversé l'inhibition, par la dopamine, de la libération de prolactine dans des cultures primaires de cellules antéhypophysaires de rat. *In vivo*, la rispéridone a augmenté, en fonction de la dose, les concentrations sériques de prolactine chez des rongeurs, après administration unique ou répétée.

Double antagonisme sérotoninergique 5-HT₂ et dopaminergique D₂

Le double antagonisme 5-HT₂ et D₂ distingue la rispéridone des antagonistes spécifiques de la dopamine D₂. La rispéridone a réduit plus graduellement l'activité locomotrice spontanée de même que celle stimulée par l'amphétamine. La liaison aux récepteurs D₂ et le degré de potentialisation du renouvellement de la dopamine ont varié suivant la région du cerveau. Les doses faibles de rispéridone ont complètement inhibé les mouvements saccadés de la tête provoqués par le 5-HTP et les effets des agonistes hallucinogènes de la sérotonine, la DOM et le LSD, sur les stimuli de discrimination. Des effets désinhibiteurs chez le rat traité à l'amphétamine ont été observés sur une plage posologique beaucoup plus étendue. La rispéridone a eu pour effet d'accroître le temps d'interaction sociale. Une provocation séquentielle par tryptamine et apomorphine a été plus facilement maîtrisée.

Interaction avec les récepteurs histaminergiques H₁ et les récepteurs α -adrénergiques

Le blocage des récepteurs histaminergiques H₁ périphériques par la rispéridone a été mis en évidence par la protection contre la létalité induite chez le rat par le composé 48/80 (DE_{50} : 0,014 mg/kg s.c.), bien que son antagonisme très puissant des récepteurs 5-HT₂ ait pu aussi contribuer à cette activité. La rispéridone a neutralisé le bronchospasme induit par l'histamine chez le cobaye (DE_{50} : 0,037 mg/kg i.p.).

La rispéridone a aussi bloqué les récepteurs α_1 -adrénergiques, comme l'indiquait la protection contre la létalité provoquée par la noradrénaline chez le rat (DE_{50} : 0,074 mg/kg s.c.) et l'induction d'une ptose palpébrale (DE_{50} : 0,19 mg/kg s.c.).

Le blocage des récepteurs α_2 -adrénergiques centraux s'est produit à 2,4 mg/kg au cours de l'épreuve à la xylazine. La suppression de l'effet anti diarrhéique de la clonidine à 0,67 mg/kg indiquait un blocage des récepteurs α_2 -adrénergiques périphériques.

Le blocage des récepteurs α_1 -adrénergiques du système vasculaire est considéré comme la cause prédominante des effets cardiovasculaires de la rispéridone, tels que l'hypotension et la tachycardie réflexe observées chez le chien. Ces effets ont diminué ou ont disparu durant le traitement prolongé, indiquant l'apparition d'une tachyphylaxie.

Chez des chiens bâtards anesthésiés, la rispéridone a produit une vasodilatation, en fonction de la dose, accompagnée d'un accroissement de la contractilité cardiaque, du débit aortique et du débit cardiaque. La dose efficace minimale (0,005 mg/kg) était similaire à la dose antiémétique.

Chez des chiens Labrador conscients, une dose orale unique de 0,08 mg/kg (11 fois la dose antiémétique orale) a réduit les tensions systolique et diastolique sans toutefois modifier la fréquence cardiaque. Après une dose orale unique de 0,31 mg/kg (44 fois la dose antiémétique orale), l'effet hypotenseur est devenu plus prononcé, la fréquence cardiaque a augmenté, l'intervalle QT_c s'est allongé, mais les intervalles PQ et QRS sont restés pratiquement inchangés.

Interactions médicamenteuses

Après l'administration répétée de doses orales atteignant 10 mg/kg/jour, la rispéridone n'a présenté aucune interaction *in vivo* avec les enzymes hépatiques qui interviennent généralement dans le métabolisme des médicaments (cytochrome P-450, glucuronosyl-transférase et cytochrome c-réductase).

Pharmacologie du métabolite 9-hydroxy-rispéridone

La rispéridone se transforme surtout en 9-hydroxy-rispéridone. Ce métabolite et ses deux énantiomères se sont révélés comparables à la rispéridone en ce qui concerne la puissance, le début et la durée d'action, l'activité par voie orale et le profil pharmacologique.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 2.1 : Valeurs DL₅₀ de la rispéridone, 14 jours après l'administration

Voie d'administration	Espèce	Nombre et sexe des animaux	DL ₅₀ en mg/kg (limites)
ORALE	Souris	90 M	82 (73-92)
		90 F	63 (56-71)
	Rat	60 M	113 (82-157)
		60 F	57 (39-83)
Chien	32 M et F	18 (14-24)	
	2 M	> 10	
INTRAVEINEUSE	Souris	60 M	30 (26-33)
		70 F	27 (23-31)
	Rat	70 M	34 (31-38)
		70 F	35 (32-39)
	Chien	20 M	14 (11-18)
		20 F	18 (14-24)
SOUS-CUTANÉE	Rat	60 M	172 (132-225)
		60 F	98 (59-162)

La toxicité s'est manifestée par les symptômes suivants : ptose palpébrale, prostration, catalepsie, sédation, hypothermie et hypotonie à toutes les doses; convulsions cloniques et perte du réflexe de redressement aux doses quasi létales et létales.

On a parfois observé des signes de trouble gastro-intestinal. L'autopsie a révélé parfois des lésions gastriques et des hémorragies chez des rongeurs. Tous les animaux survivants se sont rétablis durant la période d'observation de 14 jours.

La toxicité orale aiguë de la 9-hydroxy-rispéridone chez le rat a été similaire à celle de la substance mère.

Toxicité subaiguë

Essai de toxicité orale chez le rat Wistar (trois mois)

On a administré de la rispéridone à raison d'environ 0; 0,63; 2,5 ou 10 mg/100 g d'aliments par jour à des groupes de 20 rats mâles et 20 rats femelles Wistar. On n'a observé ni mortalité, ni effet sur le comportement ou l'aspect physique qui soient imputables au médicament. On a noté une augmentation du gain de poids corporel chez les femelles (groupes à doses faible et moyenne), une diminution temporaire et transitoire du gain de poids corporel chez les mâles (groupe à dose moyenne) et une diminution persistante du gain de poids corporel chez les animaux traités à la dose élevée.

Les dosages sériques ont permis d'observer les changements suivants : diminution de l'aspartate-aminotransférase chez les mâles traités à la dose élevée et chez les femelles traitées à une dose moyenne ou élevée; augmentation de la cholinestérase chez les mâles traités à la dose élevée.

Chez les femelles, le poids des surrénales a diminué. Chez les mâles traités à la dose élevée, le poids des surrénales a augmenté et celui des reins a diminué. Parmi les principales observations histologiques à l'autopsie, mentionnons une stimulation des glandes mammaires (mâles traités à la dose moyenne ou élevée et toutes les femelles traitées), réduction du développement glandulaire de l'utérus, avec réduction de la kératinisation et de l'épaisseur de l'épithélium du vagin, et infiltration de la prostate par des cellules inflammatoires (doses moyenne et élevée).

Essai de toxicité orale chez le rat Wistar (trois mois + un mois de rétablissement)

On a administré par gavage de la rispéridone à raison de 0 (véhicule); 0,16; 0,63; 2,5 ou 10 mg/kg de poids corporel par jour à des groupes de 10 rats mâles et 10 rats femelles Wistar. Aux groupes témoin et à dose élevée s'ajoutaient 5 mâles et 5 femelles, auxquels on a accordé un mois de rétablissement. On n'a noté aucune mortalité qui soit imputable au médicament. Les résultats étaient qualitativement similaires à ceux obtenus durant l'essai de trois mois dans lequel la rispéridone était ajoutée aux aliments.

Les analyses de laboratoire ont révélé les changements suivants : légère augmentation de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des globules rouges (dans les limites de la normale); légère augmentation, à la limite supérieure de la normale, de l'azote uréique du sang chez les mâles et les femelles traités à 2,5 ou 10 mg/kg de poids corporel; légère diminution du glucose (femelles traitées à 10 mg/kg de poids corporel), des protéines totales (mâles et femelles traités à 10 mg/kg de poids corporel), du calcium, de l'albumine et des triglycérides (essentiellement dans les limites de la normale) chez les mâles traités à 10 mg/kg de poids corporel. L'analyse des urines a révélé une légère diminution de la densité et de la créatinine chez les mâles et les femelles traités à 2,5 ou 10 mg/kg de poids corporel; une légère augmentation du pH (mâles et femelles traités à 10 mg/kg de poids corporel) et du volume urinaire (mâles et femelles traités à 2,5 ou 10 mg/kg de poids corporel), et la présence d'un nombre accru de bactéries (mâles et femelles traités à 10 mg/kg de poids corporel).

Les examens macroscopique et histopathologique ont révélé des changements liés à la prolactine similaires à ceux observés au cours de l'essai de trois mois : stimulation des glandes mammaires, changements au niveau de la prostate, de l'utérus et du vagin.

Après la période de rétablissement (un mois), la plupart des changements s'étaient corrigés. La stimulation des glandes mammaires était cependant toujours présente chez les animaux traités à la dose élevée.

Essai de toxicité orale chez le chien beagle (trois mois)

On a administré par voie orale, dans des capsules de gélatine, de la rispéridone à raison de 0 (pas de traitement), 0,31; 1,25 ou 5 mg/kg de poids corporel par jour à des groupes de quatre mâles et quatre femelles beagle. Tous les animaux ont survécu à l'essai de trois mois. On a observé divers signes cliniques défavorables : myosis, selles molles, congestion de la conjonctive et sédation liés à la dose. On a noté une diminution transitoire du gain de poids corporel durant la première

moitié de l'essai chez les chiens traités à la dose élevée.

Les analyses hématologiques et sériques ont donné les résultats suivants : diminution, en fonction de la dose, de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des globules rouges (dans les limites de la normale) chez les chiens traités à la dose moyenne ou élevée; augmentation modérée, en fonction de la dose, de l'haptoglobine (dans les limites de la normale) à toutes les doses; augmentation du cholestérol et des phospholipides aux doses moyenne et élevée.

Le poids des testicules et celui de la prostate ont diminué en fonction de la dose. Les examens macroscopique et histopathologique ont donné les résultats suivants : présence accrue de globules rouges dans la pulpe rouge de la rate pour le groupe traité à dose élevée; réduction du développement glandulaire de l'utérus et diminution de l'épaisseur de l'épithélium du vagin chez toutes les femelles recevant le médicament; aspect immature de la prostate et spermatogenèse incomplète chez les mâles traités à la dose moyenne ou élevée.

Essai de toxicité orale chez le chien beagle (trois mois + deux mois de rétablissement)

On a administré par voie orale, dans des capsules, de la rispéridone à raison de 0 (pas de traitement); 0,31; 1,25 ou 5 mg/kg de poids corporel par jour à des groupes de six chiens beagle mâles. On a sacrifié quatre chiens de chaque groupe au bout de trois mois et les deux derniers au bout de cinq mois. Il n'y a eu aucune mortalité imputable au médicament. Les résultats étaient similaires à ceux du premier essai de trois mois. On a noté une sédation liée à la dose et une diminution initiale du poids corporel à toutes les doses.

Cette étude a porté sur des mâles pour déterminer les effets de la rispéridone sur les organes génitaux mâles et la réversibilité de ces effets.

Les paramètres relatifs aux globules rouges ont diminué en fonction de la dose, mais de façon réversible. Les concentrations d'haptoglobine, de cholestérol et de phospholipides ont augmenté en fonction de la dose, également de façon réversible.

À la fin de la période de traitement, seulement deux chiens du groupe à dose faible éjaculaient. À la fin de la période de rétablissement, les deux chiens du groupe traité à dose faible étaient normaux, un des deux chiens du groupe traité à dose moyenne éjaculait du sperme normal et un des deux chiens du groupe traité à dose élevée éjaculait du sperme de mauvaise qualité (concentration et mobilité réduites des spermatozoïdes). À la fin de la période de traitement, on a observé une diminution, liée à la dose, de la concentration de testostérone. À la fin de la période de rétablissement, la concentration était toujours basse chez les deux chiens traités à la dose élevée.

On a noté une baisse, en fonction de la dose, du poids de la prostate et des testicules, accompagnée d'immaturité. À la fin de la période de rétablissement, le poids de la prostate demeurait légèrement inférieur à celui des animaux témoins. Des augmentations, liées à la dose, du poids du foie et de la rate ont été réversibles.

Toxicité chronique

Essai de toxicité orale chez le rat Wistar (12 mois)

On a administré de la rispéridone à raison d'environ 0; 0,63; 2,5 ou 10 mg/100 g d'aliments par jour à des groupes de 20 rats mâles et 20 rats femelles Wistar. Les doses exprimées en mg/kg étaient plus faibles. On n'a noté aucune mortalité imputable au médicament. Les mâles et les femelles traités à la dose élevée accusaient un gain de poids diminué. À 2,5 mg/kg, les dosages sériques ont révélé une légère diminution de la concentration de potassium et d'azote uréique dans le sang et une légère augmentation de la cholinestérase (dans les limites de la normale) chez les mâles, ainsi qu'une diminution de la concentration d'alanine-aminotransférase chez les femelles.

En plus des changements sériques observés à 2,5 mg/kg, l'administration de 10 mg/kg s'est traduite par un ralentissement marqué du gain de poids corporel, une réduction minimale du nombre de globules blancs et de thrombocytes, une diminution du glucose et de la créatinine urinaire et une augmentation du volume urinaire (dans les limites de la normale) chez les mâles, et par une diminution du glucose, des protéines totales et de l'albumine chez les femelles. La plupart des changements étaient légers.

Les examens histopathologiques ont montré des changements dans la prostate et les glandes mammaires des mâles traités à la dose moyenne ou élevée, et dans l'utérus, les ovaires et les glandes mammaires de toutes les femelles traitées. On a noté une hyperplasie diffuse de l'hypophyse chez les mâles traités à la dose moyenne ou élevée et une augmentation de la zone fasciculée des surrénales chez les mâles traités à la dose élevée.

Essai de toxicité orale chez le chien beagle (12 mois)

On a administré par voie orale, dans des capsules de gélatine, de la rispéridone à raison de 0 (pas de traitement); 0,31; 1,25 ou 5 mg/kg de poids corporel par jour à des groupes de quatre mâles et quatre femelles beagle. Tous les animaux ont survécu à l'essai de 12 mois. À la dose faible, les principaux effets étaient liés à l'action pharmacologique attendue de la rispéridone, c'est-à-dire la sédation et une interaction avec le système endocrinien (changements au niveau des organes génitaux des mâles et des femelles). Les doses moyenne et élevée ont produit une toxicité faible à modérée, similaire à celle décrite pour les essais de trois mois.

Les analyses de laboratoire ont révélé une légère anémie durant les trois premiers mois (diminution de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des globules rouges), une augmentation modérée, en fonction de la dose, de l'haptoglobine, du cholestérol et des phospholipides et une légère diminution du potassium (groupe traité à dose élevée).

On a noté un changement dans le poids de certains organes, en particulier une augmentation du poids de la rate et de l'hypophyse et une diminution du poids des testicules et de la prostate. Les examens histopathologiques ont révélé des changements au niveau des organes génitaux des mâles et des femelles, à savoir des altérations au niveau de la prostate (fibrose et cellules basales claires), des changements dégénératifs au niveau des testicules chez quelques mâles, une diminution du développement glandulaire de l'utérus et l'absence de corps jaunes chez des femelles. En outre, on a remarqué une augmentation du nombre de globules rouges dans la rate.

Reproduction et développement

Essai sur la fertilité et le potentiel reproductif général chez le rat Wistar

On a réparti 192 rats Wistar en groupes de 24 mâles et de 24 femelles. On a administré par voie orale, dans les aliments, de la rispéridone à raison d'environ 0; 0,31; 1,25 ou 5 mg/kg de poids corporel par jour aux mâles pendant un minimum de 60 jours avant l'accouplement et durant la période d'accouplement. Les femelles ont reçu la rispéridone pendant un minimum de 14 jours avant l'accouplement (avec des mâles recevant une dose équivalente), puis pendant la première partie de la gestation, jusqu'au huitième jour. On n'a noté aucune mortalité imputable au médicament ou à la dose.

L'administration de rispéridone aux mâles et aux femelles a provoqué, à toutes les doses, une diminution et un retard des accouplements, en fonction de la dose, reflétés par des indices de copulation plus bas, se traduisant par un taux de gestation plus faible chez les groupes traités par la rispéridone. Toutefois, lorsqu'il y avait eu copulation, les taux de gestation étaient normaux.

Essai sur la fertilité chez le rat Wistar mâle

On a réparti 192 rats Wistar en groupes de 24 mâles et de 24 femelles. On a administré par gavage de la rispéridone à raison de 0 (véhicule); 0,16; 0,63 ou 2,5 mg/kg de poids corporel par jour aux mâles pendant 60 jours avant l'accouplement et durant la période d'accouplement avec des femelles non traitées. On n'a noté aucune mortalité imputable au médicament.

Les indices de fertilité, de gestation et de copulation et l'intervalle cohabitation-accouplement étaient comparables entre les groupes. Les portées aussi étaient comparables et on n'a remarqué aucun effet tératogène. Ces résultats ne montrent aucun effet indésirable sur la fertilité des mâles.

Essai sur la fertilité chez le rat Wistar femelle

On a réparti 144 rats Wistar en groupes de 12 mâles et de 24 femelles. On a administré par gavage de la rispéridone à raison de 0 (véhicule); 0,16; 0,63 ou 2,5 mg/kg de poids corporel par jour aux femelles pendant 14 jours avant l'accouplement (avec des mâles non traités) et jusqu'au huitième jour de la gestation. Tous les animaux ont survécu à l'essai. On a noté une sédation liée à la dose chez les femelles des groupes traités aux doses moyenne et élevée.

L'intervalle cohabitation-accouplement était légèrement accru dans les groupes traités aux doses faible et moyenne. Il était nettement prolongé dans le groupe traité à dose élevée. Toutefois, le nombre des corps jaunes n'était pas modifié, ce qui indique un taux d'ovulation normal une fois l'ovulation amorcée.

Les indices de fertilité, de copulation et de gestation étaient comparables entre les groupes. On n'a observé aucun effet défavorable sur les portées. On n'a constaté aucun effet tératogène.

Essai d'embryotoxicité et de tératogenèse chez le rat Sprague-Dawley

Deux essais de segment II ont porté sur le rat Sprague-Dawley. On a administré, par gavage, de la rispéridone à raison de 0 (véhicule); 0,63; 2,5 ou 10 mg/kg de poids corporel par jour à des groupes de 24 femelles, du 6^e au 16^e jour de la gestation. On n'a noté aucune mortalité imputable au médicament.

Dans l'un des essais, le poids des jeunes rats nés des femelles du groupe traité à dose élevée a légèrement diminué. La rispéridone n'a fait preuve d'aucun pouvoir tératogène aux doses

étudiées.

Essai d'embryotoxicité et de tératogénèse chez le rat Wistar

On a administré, par gavage, de la rispéridone à raison de 0 (véhicule); 0,63; 2,5 ou 10 mg/kg de poids corporel par jour à des groupes de 36 femelles Wistar, du 8^e au 18^e jour de la gestation. On a laissé 12 femelles mettre bas naturellement dans chaque groupe et on a procédé à une évaluation de la deuxième génération. On a sacrifié les autres femelles à la fin de la gestation après une césarienne. Il n'y a eu aucune mortalité imputable au médicament. On a noté une sédation liée à la dose à toutes les posologies.

Dans les groupes traités aux doses faible et moyenne, on n'a noté aucun effet défavorable sur les portées. Dans le groupe traité à dose élevée, on a noté une toxicité maternelle (diminution du gain de poids) ainsi qu'une diminution du poids et à un léger retard de l'ossification (réduction du nombre de métatarsiens visibles) chez les jeunes rats de la portée. Durant la période de lactation, le poids des jeunes rats était légèrement plus élevé et les taux de survie étaient normaux. La rispéridone n'a pas été tératogène aux doses étudiées.

Dans la deuxième génération non traitée, le développement physique et le développement comportemental étaient comparables dans les divers groupes et on n'a observé aucun effet néfaste sur la fertilité, ni sur d'autres paramètres de la reproduction.

Il y a passage transplacentaire de la rispéridone chez la progéniture des rates traitées. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. On a toutefois signalé un cas d'agénésie du corps calleux chez un nourrisson ayant été exposé à la rispéridone *in utero*. La relation de cause à effet avec le traitement par rispéridone n'est pas connue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières**).

Essai d'embryotoxicité et de tératogénèse chez le lapin New Zealand White

On a administré par gavage de la rispéridone à raison de 0 (véhicule); 0,31; 1,25 ou 5 mg/kg par jour à des groupes de 15 lapines New Zealand White, du 6^e au 18^e jour de la gestation. La toxicité maternelle s'est manifestée, dans le groupe traité à dose élevée, par la mort de trois lapines et par une réduction du gain de poids corporel. On n'a observé ni embryotoxicité, ni effets tératogènes aux doses étudiées.

Essai périnatal et postnatal chez le rat Wistar

On a administré par voie orale, dans les aliments, de la rispéridone à raison d'environ 0; 0,31; 1,25 ou 5 mg/100 g d'aliments par jour à des groupes de 24 rates Wistar, à partir du 16^e jour de la gestation jusqu'à la fin de la troisième semaine de lactation. On n'a noté aucune mortalité imputable au médicament. Le poids corporel et la consommation d'aliments ont diminué en fonction de la dose et à toutes les doses durant la lactation. La durée de la gestation a été normale dans tous les groupes.

Il y a eu un faible taux de survie des jeunes rats dans le groupe traité à dose élevée (32 % seulement). Au quatrième jour de la lactation, le poids corporel des jeunes rats du groupe traité à dose élevée était significativement inférieur à celui des témoins.

Essai périnatal et postnatal chez le rat Wistar (avec évaluation de la deuxième génération)

On a administré, par gavage, de la rispéridone à raison de 0 (véhicule); 0,16; 0,63 ou 2,5 mg/kg de poids corporel par jour à des groupes de 24 rates Wistar, à partir du 18^e jour de la gestation jusqu'à la fin de la troisième semaine de lactation. On a laissé toutes les lapines mettre bas naturellement. On n'a noté aucune mortalité imputable au médicament. Des effets maternels défavorables se sont manifestés par une augmentation faible, mais significative, de la durée de la gestation et par une diminution de la consommation d'aliments et du gain de poids durant la lactation chez les lapines traitées à la dose élevée.

On a noté un nombre accru de mort-nés dans le groupe traité à dose élevée et une diminution de la survie à toutes les doses, probablement à cause d'une baisse de l'allaitement.

Au niveau de la deuxième génération non traitée (F₁), on a accouplé 10 femelles par groupe avec des mâles du même groupe. Les jeunes rats sont nés par césarienne. On n'a noté aucun effet indésirable sur la fertilité, ni sur les autres paramètres de la reproduction. L'observation des jeunes rats de la génération F₂ n'a révélé aucune anomalie.

Étude de reproduction sur deux générations

On a réparti 192 rats Wistar en groupes de 24 mâles et 24 femelles. On a administré par voie orale, dans les aliments, de la rispéridone à raison d'environ 0; 0,16; 0,63 ou 2,5 mg/100 g d'aliments par jour aux mâles pendant 60 jours avant l'accouplement et pendant la période de l'accouplement, et aux femelles pendant 14 jours avant l'accouplement (avec des mâles recevant une dose équivalente), durant la gestation et durant la lactation jusqu'au sevrage de la première génération. Les animaux de la deuxième génération n'ont reçu aucun médicament. On n'a noté aucune mortalité imputable au médicament.

L'intervalle cohabitation-accouplement a augmenté avec la dose. Par contre, la durée de la gestation était comparable entre les différents groupes. Les indices de gestation et de copulation étaient significativement moindres chez les rats traités à la dose élevée, mais toutes les femelles accouplées sont devenues gravides. Durant la gestation, le gain de poids corporel était plus faible chez les femelles traitées aux doses moyenne et élevée. L'administration du médicament durant la lactation s'est traduite par une diminution du poids corporel chez les mères traitées à la dose élevée. On n'a noté aucun effet tératogène, quelle que soit la dose.

Les paramètres concernant les portées, y compris le nombre des jeunes rats, leur poids à la naissance, leur gain de poids et le taux de survie, étaient comparables chez les témoins et chez les rats traités aux doses faible et moyenne. Chez les rats traités à la dose élevée, le poids à la naissance et le taux de survie étaient légèrement réduits. La baisse du taux de survie était liée à une diminution de l'allaitement des jeunes rats. Après le sevrage, le développement physique et le développement comportemental des jeunes rats étaient normaux.

Chez les rats non traités de la deuxième génération, on n'a noté aucun effet défavorable sur la fertilité, ni sur les autres paramètres de la reproduction.

Études de toxicité juvénile chez le rat et le chien

Lors d'une étude de toxicité chez de jeunes rats traités avec de la rispéridone par voie orale

(0; 0,04; 0,16; 0,63 ou 2,5/1,25 mg/kg/jour), on a observé chez les ratons une mortalité accrue et un retard dans le développement physique. Dans une étude de 40 semaines portant sur de jeunes chiens traités avec de la rispéridone par voie orale (0; 0,31; 0,125 ou 5 mg/kg/jour), la maturation sexuelle a été retardée. D'après l'ASC, la croissance des os longs n'a pas été affectée chez le chien à des doses atteignant 3,6 fois l'exposition orale maximale chez l'adolescent humain (1,5 mg/jour), tandis que des effets sur les os longs et la maturation sexuelle ont été observés à 15 fois l'exposition orale maximale chez l'adolescent humain.

Mutagénicité

La rispéridone n'a produit aucun effet mutagène lors des tests suivants : test de la réparation de l'ADN (hépatocytes de rat), test des mutations réverses d'Ames (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*), test de mutation génique dans des cellules de mammifère (culture de lymphomes de souris), test de récessivité létale liée au sexe (*Drosophila melanogaster*), test des aberrations chromosomiques (lymphocytes humains et cellules pulmonaires de hamster chinois) et test du micronoyau (cellules de moelle osseuse de souris).

Carcinogénicité

Essai de carcinogénicité chez la souris Swiss albinos (18 mois)

On a administré par voie orale, dans les aliments, de la rispéridone à raison d'environ 0; 0,63; 2,5 ou 10 mg/kg de poids corporel par jour à des groupes de 50 souris mâles et 50 souris femelles. Il y a eu une légère augmentation de la mortalité chez les femelles traitées aux doses moyenne et élevée. À toutes les doses, le gain de poids corporel a augmenté chez les femelles.

Les changements hématologiques (diminution des paramètres relatifs aux globules rouges et augmentation des thrombocytes) et les changements biochimiques sériques (diminution du glucose et augmentation de la cholinestérase et, chez les femelles seulement, augmentation du cholestérol, des phospholipides, de l'haptoglobine, des protéines totales, du calcium et de l'albumine) étaient similaires à ceux observés dans les essais de toxicité chronique chez le rat.

Il y a eu des changements dans le poids de certains organes, en particulier une augmentation du poids du foie, de la rate et du cœur. Le poids des gonades était réduit chez les deux sexes, et celui des surrénales chez les femelles seulement.

Les examens macroscopique et histopathologique ont révélé une fréquence accrue de changements non néoplasiques liés à la prolactine, touchant les glandes sexuelles annexes (glande coagulante, vésicule séminale), le pancréas et l'hypophyse chez les mâles traités aux doses moyenne et élevée. Chez les femelles, à toutes les doses, on a constaté une augmentation (glandes mammaires, hypophyse) ou une diminution (organes génitaux) des effets liés à la prolactine.

Changements néoplasiques : il y a eu une tendance à l'apparition d'adénocarcinomes mammaires et d'adénomes hypophysaires chez les femelles. En ce qui concerne les néoplasies non liées à la prolactine, il y a eu une tendance à l'apparition de tumeurs du poumon chez les femelles (incidence dans les limites de celle des témoins historiques).

Essai de carcinogénicité chez le rat Wistar (25 mois)

On a administré par voie orale, dans les aliments, de la rispéridone à raison d'environ 0; 0,63; 2,5 ou 10 mg/100 g d'aliments par jour à quatre groupes de 50 rats mâles et 50 rats femelles Wistar. Il y a eu une augmentation de la mortalité chez les mâles traités aux doses moyenne et élevée et chez les femelles traitées à la dose élevée. Chez les mâles à toutes les doses, et chez les femelles aux doses moyenne et élevée, la toxicité s'est manifestée par une diminution du gain de poids corporel, une détérioration de l'état général (mâles) et par certains changements des paramètres hématologiques et biochimiques. Il y a eu des changements dans le poids de certains organes, en particulier une augmentation du poids des surrénales et une diminution du poids des gonades.

On a observé des changements macroscopiques dans les glandes mammaires, l'hypophyse, les testicules et l'utérus. Les examens histopathologiques ont révélé, à toutes les doses, des changements non néoplasiques liés à la prolactine dans les glandes mammaires, dans l'hypophyse et dans les organes génitaux des mâles et des femelles. On a remarqué en outre une atteinte rénale.

Les changements néoplasiques comprenaient une augmentation, liée à la dose, des adénocarcinomes mammaires chez les mâles et chez les femelles, et une augmentation des adénomes endocriniens du pancréas chez les mâles. On a remarqué une diminution des néoplasies des organes génitaux femelles (vagin, col, utérus).

RÉFÉRENCES

Études précliniques

1. Fishkin RJ, Zhou L, Winslow J. PCP-induced deficits in squirrel monkey social behavior are differentially affected by clozapine and haloperidol. *Society for Neuroscience Abstracts* 1996;22(1-3):177.
2. Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Awouters F, Schellekens KHL, Megens AAHP, Meert TF. Pharmacology of risperidone (R64766), a new antipsychotic with serotonin- S_2 and dopamine- D_2 antagonistic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:685-693.
3. Leysen JE, Gommeren W, Eens A, de Chaffoy de Courcelles D, Stoof JC, Janssen PAJ. Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247:661-670.
4. Martin P, Waters N, Schmidt CJ, Carlsson A, Carlsson ML. Rodent data and general hypothesis: antipsychotic action exerted through 5-HT $_{2A}$ receptor antagonism is dependent on increased serotonergic tone. *J Neural Transm* 1998;105(4-5):365-396.
5. Meert TF, de Haes P, Janssen PAJ. Risperidone (R64766), a potent and complete LSD antagonist in drug discrimination by rats. *Psychopharmacology* 1989;97:206-212.
6. Megens AAHP, Awouters FHL, Niemegeers CJE. Differential effects of the new antipsychotic risperidone on large and small motor movements in rats: a comparison with haloperidol. *Psychopharmacology* 1988;95:493-496.
7. Megens AAHP, Awouters FHL, Niemegeers CJE. Interaction of haloperidol and risperidone (R64766) with amphetamine-induced motility changes in rats. *Drug Dev Res* 1989;17:23-33.
8. Moghaddan B, Bunney BS. Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat: An in vivo microdialysis study. *J Neurochem* 1990;54(5):1755-1760.

Études cliniques

Schizophrénie et troubles psychotiques apparentés

9. Berman I, Merson A, Rachov-Pavlov J, Allan E, Davidson M, Losonczy MF. Risperidone in elderly schizophrenic patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1996;4:173-179.
10. Bersani G, Bressa GM, Meco G, Marini S, Pozzi F. Combined serotonin-5-HT $_2$ and dopamine- D_2 antagonism in schizophrenia: Clinical, extrapyramidal and neuroendocrine

- response in a preliminary study with risperidone (R64766). *Hum Psychopharmacol* 1990;5:225-231.
11. Caro J, Ward A, Levinton C *et al.* Atypical antipsychotics and the risk of developing diabetes. Résumé de la 3^e Conférence annuelle européenne de la *International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, Anvers, Belgique, 5-7 novembre 2001. *Value in Health* 2000;3(7):307-308.
 12. Castelão JF, Ferreira L, Gelders YG, Heylen SLE. The efficacy of the D₂ and 5-HT₂ antagonist risperidone (R64766) in the treatment of chronic psychosis. *Schiz Res* 1989;2:411-415.
 13. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnott W. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:25-40.
 14. Claus A, Bollen J, De Cuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, Heylen S. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: A multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:295-305.
 15. Conley R, Mahmoud R. A Randomized Double-Blind Study of Risperidone and Olanzapine in the Treatment of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry*, mai 2001;158(5);765-774.
 16. Csernansky J, Mahmoud R *et al.* A Comparison of Risperidone vs. Haloperidol for the Prevention of Relapse in Patients with Schizophrenia. *N Engl J Med*, janvier 2002;346(1);16-22.
 17. Desseilles M, Antoine H, Pietquin M, Burton P, Gelders Y, Heylen S. La rispéridone chez les patients psychotiques: Une étude en ouvert portant sur la détermination de la dose. *Psychiatr et Psychobiolog* 1990;5:319-324.
 18. Gelders YG, Heylen SLE, Vanden Bussche G, Reyntjens AJM, Janssen PAJ. Pilot clinical investigation of risperidone in the treatment of psychotic patients. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:206-211.
 19. Gianfrancesco F, Grogg AL, Mahmoud R, Wang R, Nasrallah H. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type II diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:920-930.
 20. Kleinberg DL, Davis JM, De Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(1):57-61.
 21. Luchins DJ, Klass D, Hanrahan P, Malan R, Harris J. Alteration in the recommended

- dosing schedule for risperidone. *Am J Psychiatry* 1998;155:365-366.
22. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151(6):825-835.
 23. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: Combined results of the North American Trials. *J Clin Psychiatry* 1997;58(12):538-546.
 24. Marder SR. Risperidone: Clinical Development: North American Results. *Clin Neuropharm* 1992;15(Suppl. 1):92A-93A.
 25. Madhusoodanan S, Brenner R, Araujo L, Abaza A. Efficacy of risperidone treatment for psychoses associated with schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, or senile dementia in 11 geriatric patients: A case series. *J Clin Psychiatry* 1995;56:514-518.
 26. Mesotten F, Suy E, Pietquin M, Burton P, Heylen S, Gelders Y. Therapeutic effect and safety of increasing doses of risperidone (R64766) in psychotic patients. *Psychopharmacology* 1989;99:445-449.
 27. Möller HJ, Pelzer E, Kissling W, Riehl T, Wernicke T. Efficacy and tolerability of a new antipsychotic compound (risperidone): Results of a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 1991;24:185-189.
 28. Möller HJ, Gagiano CA, Addington DE, Von Knorring L, Torres-Plank JF, Gaussares C. Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: an open-label, multicenter study of 386 patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(3):99-106.
 29. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R *et al.* Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:337-345.
 30. Nyberg S, Farde L, Eriksson L, Halldin C, Eriksson B. 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain. *Psychopharmacology* 1993;110:265-272.
 31. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multinational, multicentre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995;166:712-726.
 32. Roose K, Gelders Y, Heylen S. Risperidone (R64766) in psychotic patients: A first clinical therapeutic exploration. *Acta Psychiatr Belg* 1988;88:233-241.
 33. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD *et al.* Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159(4):561-566.

34. Umbricht D, Kane JM. Risperidone: Efficacy and safety. *Schizophr Bull* 1995;21:593-606.

Troubles comportementaux associés à la démence grave

35. Ballard C, Grace J, McKeith J, Holmes C. Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *The Lancet* 1998;351:1032-1033.
36. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PLJ, Eriksson S, Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53:946-955.
37. Goldberg RJ, Goldberg J. Antipsychotics for dementia-related behavioral disturbances in elderly institutionalized patients. *Clin Geriatr* 1996;4:58-68.
38. Jeanblanc W, Davis YB. Risperidone for treating dementia-associated aggression. *Am J Psychiatry* 1995;152:1239.
39. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioural disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999;60:107-115.
40. Kopala LC. Clinical experience in developing treatment regimens with the novel antipsychotic risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(Suppl 4): S11-S18.
41. Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:653-659.
42. Reisberg B. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987;48(Suppl 5):9-15.
43. Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH. Behavioural problems associated with dementia. *Drugs & Aging* 1999;14:41-54.

Manie bipolaire

44. Goodnick PJ. Risperidone treatment of refractory acute mania. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(9):431-432.
45. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21:176-180.

46. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdeken M, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania. *Br J Psychiatry* 2005;187:229-234.
47. Hirschfeld R, Keck P, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdeken M, Grossman, F. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1057-1065.
48. Smulevich A, Khanna S, Eerdeken M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *European Neuropsychopharmacology* 2005; 15:75-84.
49. Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, Benabarre A, et al. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: Results from a 6-month, multicentre, open study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:818-825.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr RISPÉRIDAL®
comprimés de rispéridone
tartrate de rispéridone en solution orale
Pr RISPÉRIDAL® M-TAB®
comprimés de rispéridone à dissolution orale

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de RISPÉRIDAL® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de RISPÉRIDAL®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous êtes un intervenant qui aide quelqu'un à prendre RISPÉRIDAL®, veuillez lire la présente notice avant de lui donner sa première dose.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

RISPÉRIDAL® fait partie d'un groupe de médicaments appelés antipsychotiques.

Schizophrénie

RISPÉRIDAL® sert à traiter les symptômes de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés, comme les hallucinations (entendre ou voir des choses qui n'existent pas), les idées délirantes, la méfiance excessive et le repliement affectif. Les personnes atteintes de schizophrénie peuvent aussi se sentir déprimées, anxieuses ou tendues.

Troubles comportementaux associés à la démence grave

RISPÉRIDAL® peut également être utilisé pour le traitement symptomatique de courte durée des troubles comportementaux tels que l'agressivité verbale (p. ex. cris, jurons) ou physique (p. ex. coups, morsures, coups d'ongles, lancement d'objets), ainsi que la méfiance excessive et l'agitation chez les patients souffrant de démence grave.

Manie aiguë associée au trouble bipolaire

RISPÉRIDAL® peut être utilisé pour le traitement aigu des épisodes maniaques associés au trouble bipolaire. Parmi les signes et les symptômes de la manie bipolaire, on compte : sentiment d'invincibilité ou de toute-puissance, estime de soi gonflée, pensées accélérées, fuites des idées, réaction excessive à ce que l'on entend ou l'on voit, fausse interprétation des événements, activité excessive, discours très rapide, trop fort ou plus

volubile que d'habitude, besoin réduit de sommeil et mauvais jugement.

Le médecin a prescrit RISPÉRIDAL® pour atténuer les symptômes qui posent des problèmes à vous ou au patient que vous soignez. RISPÉRIDAL® ne peut pas guérir la maladie, mais il peut en maîtriser les symptômes et réduire le risque de rechute pendant le traitement.

Les effets de ce médicament :

Les médicaments antipsychotiques agissent sur les substances chimiques qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer entre elles (des substances appelées neurotransmetteurs). Ces substances sont la dopamine et la sérotonine. On ignore comment RISPÉRIDAL® fonctionne exactement, mais il semble rétablir l'équilibre de la dopamine et de la sérotonine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne pas prendre (ou ne pas donner) RISPÉRIDAL® s'il y a déjà eu une réaction allergique à la rispéridone ou à l'un des ingrédients inactifs du produit.

Une réaction allergique peut se manifester par des démangeaisons, une éruption cutanée, le gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, ou par de l'essoufflement. **En cas d'apparition d'un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec le médecin.**

L'innocuité et l'efficacité de RISPÉRIDAL® n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans.

L'ingrédient médicamenteux est :

la rispéridone

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés RISPÉRIDAL® : tous les comprimés contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, silice colloïdale, laurylsulfate de sodium et propylène glycol. De plus, tous les comprimés, sauf celui à 1 mg, contiennent du talc et du dioxyde de titane. Le comprimé dosé à 0,25 mg contient aussi de l'oxyde de fer jaune. Le comprimé dosé à 0,5 mg contient aussi de l'oxyde de fer rouge. Le comprimé dosé à 2 mg contient aussi de la laque d'aluminium au jaune soleil FCF. Le comprimé dosé à 3 mg contient aussi du jaune de quinoléine. Le comprimé dosé à 4 mg contient aussi du jaune de quinoléine et de la laque d'aluminium à l'indigotine.

Solution orale RISPÉRIDAL® : acide tartrique, acide benzoïque, hydroxyde de sodium et eau purifiée.

Comprimés RISPERDAL® M-TAB® à dissolution orale :
Tous les comprimés renferment les ingrédients non médicinaux suivants : résine polacrilix, gélatine, mannitol, glycine, siméthicone, carbomère 934P, hydroxyde de sodium, aspartame, oxyde de fer rouge et essence de menthe poivrée. Les comprimés à 2 mg fabriqués à partir de 2006 ainsi que les comprimés à 3 et 4 mg renferment également de la gomme de xanthane.

Phénylcétonurie : RISPERDAL® M-TAB® contient de l'aspartame, qui peut ne pas être indiqué pour les personnes qui doivent éviter la phénylalanine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les formes posologiques sont :

Comprimés RISPERDAL® : 0,25, 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg.
Solution orale RISPERDAL® : 1 mg/ml.
Comprimés RISPERDAL® M-TAB® à dissolution orale : 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Dans des études menées avec divers médicaments de la classe à laquelle appartient RISPERDAL®, l'utilisation de ces médicaments a été associée à une mortalité plus élevée chez les patients âgés atteints de démence. Certaines de ces études ont porté sur RISPERDAL®.

AVANT de commencer un traitement par RISPERDAL®, on doit informer le médecin ou le pharmacien des faits suivants :

- antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'attaques cérébrales silencieuses, de taux élevé de cholestérol ou d'hypertension
- diabète ou antécédents familiaux de diabète
- grossesse ou intention de devenir enceinte
- allaitement
- antécédents de pertes de connaissance ou de convulsions
- antécédents de troubles des reins ou du foie
- antécédents de troubles du cœur ou des vaisseaux sanguins
- prédisposition à l'hypotension
- maladie de Parkinson
- prise actuelle ou prévue d'un ou de plusieurs autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre)
- consommation d'alcool ou de drogue illicite
- interdiction de consommer de la phénylalanine, car les comprimés RISPERDAL® M-TAB® contiennent de l'aspartame, une source de phénylalanine
- antécédents ou présence de cancer du sein
- tumeurs hypophysaires
- maladie d'Alzheimer
- démence à corps de Lewy

- déshydratation
- pratique d'exercices physiques ardues

Patients âgés atteints de démence

Des études menées auprès de patients âgés atteints de démence ont démontré que la prise de RISPERDAL® seul ou avec du furosémide est associée à un taux plus élevé de décès (voir l'encadré « **Mises en garde et précautions importantes** »).

Si vous prenez du furosémide, dites-le à votre médecin. Le furosémide est un médicament qui est parfois prescrit pour traiter l'hypertension, certaines affections du cœur ou pour faire diminuer l'enflure de différentes parties du corps causée par une accumulation excessive de liquide.

Chez des patients âgés atteints de démence, on a observé des cas de changement subit de l'état mental, l'apparition soudaine d'une faiblesse ou d'un engourdissement au niveau du visage, des bras ou des jambes, surtout d'un côté du corps, ou des cas d'empêchement de la parole. Si l'un ou l'autre de ces phénomènes se produit, même brièvement, obtenez des soins médicaux immédiatement.

Si vous prenez un médicament pour l'hypertension

Une pression sanguine basse peut être le résultat d'une utilisation concomitante de RISPERDAL® et de médicaments destinés à traiter l'hypertension. Si vous nécessitez à la fois RISPERDAL® et un traitement pour abaisser la pression sanguine, consultez votre médecin.

Effets sur le nouveau-né

Dans certains cas, les nourrissons nés de mères qui ont pris de la rispéridone durant la grossesse ont manifesté des symptômes graves ayant nécessité leur hospitalisation. Ces symptômes peuvent parfois se résorber spontanément. Soyez prêt à recourir immédiatement à une assistance médicale d'urgence si votre nouveau-né présente de la difficulté à respirer, une somnolence excessive, une raideur musculaire, une hypotonie (réduction du tonus musculaire, comme une poupée de chiffon) ou des tremblements, ou s'il éprouve de la difficulté à téter.

Autres précautions

Très rarement, un état de confusion, une conscience réduite, une fièvre élevée ou des courbatures peuvent survenir. Si cela arrive, faites immédiatement appel à un médecin et dites-lui que vous prenez RISPERDAL®.

Durant un traitement à long terme, RISPERDAL® peut entraîner des tics du visage. Si cela arrive, consultez votre médecin.

Dans la mesure où ce type de médicament peut pénaliser l'aptitude de l'organisme à s'adapter à la chaleur, il est préférable d'éviter un état d'hyperthermie ou de déshydratation (dus par exemple à un exercice soutenu ou à des conditions de chaleur extrême) pendant un traitement

par RISPERDAL®.

RISPERDAL® doit également être utilisé avec prudence, et seulement à la suite d'une consultation médicale, si vous avez des problèmes cardiaques, en particulier un rythme cardiaque irrégulier, des anomalies de l'activité électrique du cœur, ou encore si vous prenez des médicaments qui peuvent modifier cette activité électrique.

Étant donné que certaines personnes éprouvent de la somnolence, on ne doit pas conduire de véhicule ni utiliser de machines avant d'être certain que RISPERDAL® n'affecte pas l'exécution de ces tâches.

Il est important que le médecin ait tous ces renseignements avant de prescrire le traitement et d'établir la posologie. Lisez cette liste attentivement et ne manquez pas d'en discuter avec le médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez tous vos médecins, dentistes et pharmaciens du traitement par RISPERDAL®.

Avisez-les en cas de prise actuelle ou envisagée d'autres médicaments. Ils vous renseigneront sur les médicaments qu'on peut prendre avec RISPERDAL®.

RISPERDAL® peut augmenter l'effet de l'alcool et d'autres médicaments qui réduisent la capacité de réaction (p. ex. tranquillisants, analgésiques narcotiques, certains antihistaminiques, certains antidépresseurs). Il est donc recommandé de NE PAS boire d'alcool et de prendre uniquement les médicaments qui ont été prescrits par le médecin.

Informez votre médecin si vous commencez à prendre ou arrêtez de prendre un des médicaments suivants :

- les agonistes de la dopamine telle la lévodopa (un antiparkinsonien), car ils peuvent diminuer l'effet de RISPERDAL®
- les phénothiazines et certains médicaments pour le cœur (p. ex. antihypertenseurs, antiarythmiques ou bêtabloquants), car ils peuvent interagir avec RISPERDAL® et faire diminuer la pression sanguine de manière excessive
- RISPERDAL® doit être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent des médicaments pouvant modifier l'activité électrique du cœur, comme par exemple, mais pas seulement, les médicaments pour le paludisme, les troubles du rythme cardiaque, les allergies, les autres antipsychotiques, les antidépresseurs, les diurétiques et les autres médicaments ayant un impact sur les sels de l'organisme (sodium, potassium, magnésium)

- la carbamazépine et le topiramate (anticonvulsivants) car ils peuvent modifier l'effet de RISPERDAL®
- PROZAC® (fluoxétine), PAXIL® (paroxétine) (antidépresseurs) et CLOZARIL® (clozapine), car ils peuvent augmenter le taux sanguin de RISPERDAL®
- LASIX® (furosémide) : des études menées auprès de patients âgés atteints de démence ont démontré que la prise de RISPERDAL® en même temps que du furosémide, un médicament parfois utilisé pour traiter l'hypertension, certains problèmes cardiaques, ou pour faire diminuer l'enflure de différentes parties du corps causée par une accumulation excessive de liquide, est associée à une élévation du taux de décès (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La solution orale RISPERDAL® n'est pas compatible avec le cola ni le thé.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Il est très important de prendre (ou de donner) RISPERDAL® exactement comme le médecin l'a prescrit.
- Le médecin a déterminé la dose qui convient le mieux à vos besoins (ou à ceux du patient que vous soignez). Il pourra l'augmenter ou la diminuer en fonction de la réponse au traitement.
- Vous pouvez prendre (ou donner) RISPERDAL® à l'heure des repas ou entre les repas. Une fois la dose régulière déterminée, vous pourrez prendre (ou donner) la dose quotidienne totale en une seule prise par jour ou divisée en deux prises, une le matin et l'autre le soir.
- Essayez de prendre (ou de donner) RISPERDAL® à la même heure tous les jours.
- Les **comprimés RISPERDAL®** doivent être avalés avec de l'eau ou un autre liquide.
- Avant de prendre (ou de donner) la **solution orale RISPERDAL®**, lisez le mode d'emploi intitulé « Mode d'emploi concernant la solution orale RISPERDAL® ». Mélangez la dose exacte de solution orale RISPERDAL® prescrite par le médecin avec 100 ml de l'une des boissons suivantes : eau, café, jus d'orange ou lait à faible teneur en matières grasses. NE L'AJOUTEZ PAS à du cola ou à du thé.
- Il est important que vous continuiez à prendre (ou à donner) RISPERDAL® même après que les symptômes seront atténués ou auront disparu. Ne changez pas la dose et n'arrêtez pas de prendre (ou de donner) RISPERDAL® avant d'avoir consulté le médecin.

- Avant de prendre (ou de donner) les **comprimés RISPERDAL® M-TAB®**, lisez le « Mode d'emploi concernant les comprimés RISPERDAL® M-TAB® à dissolution orale » pour savoir comment ouvrir la plaquette alvéolée et prendre le comprimé.

NE DONNEZ RISPERDAL® à personne d'autre. Ce traitement a été prescrit pour vous (ou pour le patient que vous soignez).

Mode d'emploi concernant les comprimés RISPERDAL® M-TAB® à dissolution orale

1. Ne pas ouvrir la plaquette avant d'être prêt à administrer le médicament. Décoller l'opercule pour sortir le comprimé. Ne pas pousser le comprimé à travers la feuille d'aluminium car il est fragile et pourrait se briser. Le prendre avec des mains sèches. Ne pas rompre ou diviser le comprimé.
2. Poser immédiatement le comprimé sur la langue. Il commencera à se dissoudre en quelques secondes et pourra alors être avalé. On peut le prendre avec de l'eau si on le désire.

Mode d'emploi concernant la solution orale RISPERDAL®

Ouverture du flacon et utilisation de la pipette :

Figure 1 : Le flacon est muni d'un bouchon à l'épreuve des enfants, qu'il faut ouvrir comme suit : appuyer sur le bouchon à vis en plastique tout en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Enlever le bouchon ainsi dévissé.

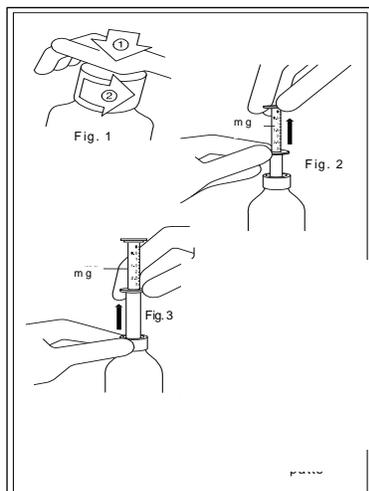


Figure 2 : Introduire la pipette dans le flacon. En tenant la bague inférieure de la pipette, ajuster la bague supérieure au niveau correspondant au nombre de millilitres ou milligrammes à administrer.

Figure 3 : En la tenant par la bague inférieure, retirer entièrement la pipette du flacon. En faisant glisser la bague supérieure vers le bas, vider le contenu de la pipette dans au moins 100 ml (3 à 4 onces) de l'une des boissons non alcoolisées indiquées ci-dessous. Bien agiter le mélange avant de le prendre.

La solution orale RISPERDAL® est compatible avec l'eau,

le café, le jus d'orange et le lait à faible teneur en matières grasses, mais elle N'EST PAS compatible avec le cola ou le thé.

Refermer le flacon et rincer la pipette à l'eau.

Surdosage :

En cas de surdosage, l'un ou plus des signes suivants peuvent apparaître : conscience réduite, envie de dormir, tremblement excessif, raideur musculaire excessive, battements cardiaques rapides, étourdissement ou sensation de tête légère en se levant.

Si vous craignez avoir pris (ou avoir donné) trop de RISPERDAL®, contactez immédiatement votre médecin ou le Centre anti-poisons régional, ou rejoignez les urgences de l'hôpital le plus proche, et ce, même s'il n'y a aucun malaise ou signe d'empoisonnement. Assurez-vous d'apporter votre flacon de médicament.

Dose oubliée :

Si vous sautez une dose, essayez de ne pas en sauter d'autres. IL NE FAUT PAS PRENDRE (OU DONNER) DEUX DOSES À LA FOIS.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme les autres médicaments, RISPERDAL® peut provoquer des effets secondaires. Certains de ces effets sont mineurs et temporaires. Cependant, certains peuvent être graves et nécessiter de l'attention médicale. Étant donné que plusieurs effets secondaires sont liés à la dose, il est important de ne pas dépasser la dose prescrite. Si vous ressentez ces symptômes, veuillez consulter votre médecin.

Chez les patients atteints de schizophrénie, les effets secondaires les plus fréquents liés à RISPERDAL® sont les suivants :

- insomnie/envie de dormir
- anxiété
- tremblements, réduction de la fonction ou de l'activité motrice, telle qu'une légère raideur musculaire
- impatience motrice (acathisie)
- étourdissements
- maux de tête
- écoulement nasal
- constipation
- prise de poids
- augmentation de la fréquence cardiaque.

Chez les patients atteints de démence sévère, les effets secondaires les plus fréquents liés à RISPERDAL® sont les suivants :

- envie de dormir
- tremblements, réduction de la fonction ou de

l'activité motrice, telle qu'une légère raideur musculaire

- impatience motrice (acathisie)
- enflure des chevilles
- écoulement nasal
- étourdissements, sensation de tête légère
- respiration difficile
- augmentation de la fréquence cardiaque.

Chez les patients atteints de trouble bipolaire, les effets secondaires les plus fréquents liés à RISPERDAL® sont les suivants :

- insomnie/envie de dormir
- tremblements, réduction de la fonction ou de l'activité motrice, telle qu'une légère raideur musculaire
- étourdissements
- maux de tête
- constipation
- anxiété
- prise de poids
- nausées
- brûlures d'estomac
- salivation accrue

RISPERDAL® peut provoquer une sensation de tête légère ou des étourdissements soudains (symptômes d'hypotension orthostatique). Il faut éviter de se lever rapidement après avoir été longtemps en position assise ou couchée, surtout au début du traitement par RISPERDAL®.

En plus des symptômes cités ci-dessus, les effets indésirables suivants peuvent survenir dans certains cas : agitation, maux de tête, étourdissements.

Chez la femme, les médicaments de ce type peuvent modifier la régularité des menstruations ou entraîner un écoulement de lait même en l'absence de grossesse. Certains hommes connaissent une baisse de fonction sexuelle ou un développement mammaire après un traitement prolongé.

Dans de rares cas, les symptômes suivants peuvent se produire : fatigue, difficultés à se concentrer, vision trouble, indigestion, nausées, vomissements, douleur abdominale, légères pertes d'urine et faible glucose sanguin.

Des cas d'élévation du glucose sanguin, de diabète sucré et de sucre dans l'urine ont été rapportés. Consultez votre médecin si vous ressentez des symptômes tels qu'une soif ou un besoin d'uriner excessifs.

Votre médecin pourrait vérifier votre poids corporel avant que vous ne commenciez à prendre RISPERDAL® et au cours du traitement.

Votre médecin pourrait procéder à des tests sanguins avant que vous ne commenciez à prendre RISPERDAL® et au cours du traitement. Il pourrait également vérifier votre taux de sucre dans le sang ainsi que le taux de globules blancs qui combattent les infections.

Si votre taux de prolactine est élevé (déterminé à l'aide d'un test sanguin) et que vous souffrez d'une affection appelée hypogonadisme, vous pourriez présenter un risque accru de fractures osseuses attribuables à l'ostéoporose. Ce phénomène peut survenir aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

Ne soyez pas effrayé(e) par cette liste d'effets secondaires possibles. Il se peut que vous n'en éprouviez aucun. Si l'un de ces effets secondaires survient, il est habituellement de nature légère et temporaire. Toutefois, n'hésitez pas à signaler tout effet indésirable au médecin.

Si vous avez pris RISPERDAL® au cours du dernier trimestre de votre grossesse et que vous constatez que votre nouveau-né présente des tremblements, de la raideur et/ou de la faiblesse musculaire, de la somnolence, de l'agitation, des problèmes respiratoires ou de la difficulté à téter, obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes/effets	Téléphonez à votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquents			
Éruption cutanée seule		✓	
Peu fréquents			
Crise convulsive (perte de conscience avec tremblements incontrôlables)			✓
Rares			
Symptômes de réaction allergique, tels que démangeaisons, éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, ou essoufflement			✓
Urines très foncées (de la couleur du thé), sensibilité ou douleur musculaire			✓
Très rares			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
État de confusion, conscience réduite, forte fièvre ou raideur musculaire prononcée			✓
Changements marqués de la température corporelle (habituellement lorsque plusieurs facteurs se présentent en même temps dont l'exposition à des températures extrêmes de chaleur ou de froid)			✓
Érection du pénis prolongée (plus de 4 heures) et douloureuse			✓
Secousses musculaires ou mouvements anormaux au niveau du visage ou de la langue		✓	
Changement subit de l'état mental ou apparition soudaine d'une faiblesse ou d'un engourdissement au niveau du visage, des bras ou des jambes (surtout d'un côté du corps), empâtement de la parole ou problèmes de vision, même si cela ne dure que brièvement			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de RISPERDAL[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez RISPERDAL[®] dans son emballage d'origine.

Conservez les comprimés RISPERDAL[®] et les comprimés RISPERDAL[®] M-TAB[®] à dissolution orale entre 15 et 30 °C à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Conservez la solution orale RISPERDAL[®] entre 15 et 30 °C à l'abri de la lumière et du gel.

Gardez RISPERDAL[®] hors de la portée des enfants.

La date de péremption de RISPERDAL[®] est imprimée sur l'emballage. Passé cette date, n'utilisez pas le médicament.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.janssen.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc., au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Ce dépliant a été préparé par :
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : janvier 2013

Tous les noms de marque énumérés sont des marques déposées de leurs fabricants respectifs.