

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrRISPERDAL CONSTA®**

rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée

12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg et 50 mg

Injection intramusculaire

Antipsychotique

Janssen Inc.  
19 Green Belt Drive  
Toronto (Ontario)  
M3C 1L9  
[www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)

Date de révision :  
18 décembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 241839

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2020 Janssen Inc.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Peau

12/2020

### TABLE DES MATIÈRES

#### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ ..... 4**

<b>1</b>	<b>INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
	1.1 Enfants.....	4
	1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2</b>	<b>CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES... 5</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
	4.1 Considérations posologiques .....	5
	4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
	4.3 Administration .....	8
<b>5</b>	<b>SURDOSAGE.....</b>	<b>16</b>
<b>6</b>	<b>FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>17</b>
<b>7</b>	<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>18</b>
	7.1 Populations particulières .....	26
	7.1.1 Femmes enceintes .....	26
	7.1.2 Femmes qui allaitent .....	27
	7.1.3 Enfants.....	27
	7.1.4 Personnes âgées.....	28
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>29</b>
	8.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	29
	8.2 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (≤ 1 %).....	39
	8.3 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives .....	43
	8.4 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation .....	44
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>47</b>
	9.1 Aperçu.....	47
	9.2 Interactions médicament-médicament .....	47
	9.3 Interactions médicament-aliment .....	52
	9.4 Interactions médicament-plante médicinale.....	52
	9.5 Effets du médicament-examens de laboratoire .....	52
	9.6 Interactions médicament-mode de vie .....	52
<b>10</b>	<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>53</b>
	10.1 Mode d'action.....	53
	10.2 Pharmacocinétique .....	53
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>55</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>56</b>

#### **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES ..... 57**

<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>57</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>57</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>60</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>60</b>

17	MONOGRAPHIES À L'APPUI.....	63
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	64

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

#### Adultes

##### ***Schizophrénie et troubles apparentés***

RISPERDAL CONSTA® (rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée) est indiqué pour le traitement des manifestations de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés. Il a été démontré que RISPERDAL CONSTA® améliorerait à la fois les symptômes positifs et les symptômes négatifs de la schizophrénie.

L'efficacité de RISPERDAL CONSTA® repose en partie sur les résultats d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de 12 semaines auprès de patients schizophrènes hospitalisés ou externes, ainsi que sur l'extrapolation de l'efficacité établie de la rispéridone orale au sein de cette population.

L'efficacité de RISPERDAL CONSTA® en cas d'utilisation à plus long terme, c.-à-d. pendant une période supérieure à 12 semaines, n'a pas été évaluée de manière systématique au moyen d'essais contrôlés. Cependant, il a été démontré que la rispéridone orale était efficace dans le maintien de l'amélioration clinique au cours d'un traitement à long terme (un an). La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement pour chaque patient (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

##### ***Trouble bipolaire***

RISPERDAL CONSTA® est indiqué en monothérapie comme traitement d'entretien chez les patients atteints d'un trouble bipolaire de type 1, ayant déjà répondu à des antipsychotiques oraux ou à un autre traitement antimaniaque, afin de retarder la survenue d'épisodes maniaques.

Chez les patients qui n'ont jamais pris de rispéridone orale, il est recommandé de déterminer la tolérabilité avec la rispéridone orale avant d'instaurer un traitement par RISPERDAL CONSTA®.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : Aucune donnée n'est disponible et son utilisation n'est pas recommandée. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Voir **ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

RISPERDAL CONSTA® (rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la rispéridone, à la palipéridone, ou à tout autre ingrédient de la formulation ou à un composant de son contenant (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Hypersensibilité** et

**EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation).** Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.**

### **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**

#### **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 par des antipsychotiques atypiques est plus élevé que chez ceux recevant un placebo. L'analyse de treize essais contrôlés par placebo portant sur différents antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) chez ce type de patients a révélé un taux de mortalité moyen 1,6 fois plus élevé chez les patients traités par le médicament à l'étude. 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, Personnes âgées, Personnes âgées atteintes de démence).**

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

RISPERDAL CONSTA® (rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée) est une option thérapeutique pour les patients chez lesquels, après évaluation clinique, le risque de rechute impose une intervention. Pour les patients qui n'ont jamais pris de rispéridone orale, la tolérabilité doit être établie avec la rispéridone orale avant l'instauration du traitement par RISPERDAL CONSTA®.

De très rares cas d'hypersensibilité sévère à la suite d'une injection de RISPERDAL CONSTA® ont été signalés lors de la surveillance post-commercialisation chez des patients ayant précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale. Des précautions doivent être prises pour éviter toute exposition chez les personnes ayant une hypersensibilité soupçonnée ou chez qui l'un des ingrédients non médicinaux a produit une réaction d'hypersensibilité (voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

- Patients prédisposés à l'hypotension
- Personnes âgées
- Patients atteints d'insuffisance rénale
- Patients atteints d'insuffisance hépatique

#### **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**

##### **Schizophrénie**

La dose recommandée est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les deux semaines. Bien que la relation dose-efficacité n'ait pas été établie pour RISPERDAL CONSTA®, certains patients ne répondant pas à la dose de 25 mg pourraient bénéficier d'une dose plus élevée de

37,5 mg ou de 50 mg. La dose maximale de RISPERDAL CONSTA® ne doit pas excéder 50 mg toutes les deux semaines. Aucun bénéfice complémentaire n'a été observé avec des doses de RISPERDAL CONSTA® supérieures à 50 mg dans le cadre des essais cliniques menés auprès de patients schizophréniques. Cependant, une incidence plus élevée d'événements indésirables a été observée.

Bien qu'aucune étude contrôlée n'ait été menée dans le but de connaître la durée appropriée d'un traitement par RISPERDAL CONSTA®, il a été démontré qu'un traitement oral par rispéridone était efficace pour maintenir l'amélioration clinique en cas de traitement de longue durée (un an) chez des patients atteints de schizophrénie. Il est recommandé que les patients répondant au traitement continuent de recevoir RISPERDAL CONSTA® à la plus faible dose nécessaire. On doit réévaluer les patients de façon régulière dans le but de déterminer le besoin de poursuivre le traitement.

### **Trouble bipolaire**

La dose recommandée est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les deux semaines. Bien que la relation dose-efficacité n'ait pas été établie pour RISPERDAL CONSTA®, certains patients ne répondant pas à la dose de 25 mg pourraient bénéficier d'une dose plus élevée de 37,5 mg ou de 50 mg. Dans les essais cliniques, la majorité des patients ont reçu une dose de 25 mg. La dose maximale de RISPERDAL CONSTA® ne doit pas excéder 50 mg toutes les deux semaines. Des doses supérieures à 50 mg n'ont pas été étudiées chez cette population. Il est recommandé que les patients répondant au traitement continuent de recevoir la dose minimale nécessaire et de passer des examens périodiquement pour évaluer la nécessité de continuer le traitement.

RISPERDAL CONSTA® n'est pas indiqué comme traitement adjuvant chez les patients atteints du trouble bipolaire.

### **Renseignements posologiques généraux**

Dans certains cas, il pourrait être approprié de commencer par la dose moins élevée de 12,5 mg lorsque des facteurs cliniques justifient l'ajustement posologique, tels que chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (voir plus loin), dans le cas où la prise concomitante d'autres médicaments fait augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**), ou chez des patients ayant mal toléré des médicaments psychotropes dans le passé. L'efficacité de la dose de 12,5 mg n'a pas été étudiée dans le cadre d'essais cliniques.

Un traitement oral par rispéridone (ou par un autre médicament antipsychotique) doit être donné au patient avec la première injection de RISPERDAL CONSTA® et être poursuivi pendant trois semaines afin de garantir des concentrations plasmatiques thérapeutiques adéquates avant la phase de libération principale de la rispéridone injectée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Les augmentations posologiques ne doivent pas s'effectuer à moins de quatre semaines d'intervalle. Les effets cliniques des augmentations de dose ne doivent pas être attendus avant trois semaines à partir de la première injection à dose plus élevée.

Une réduction de la dose jusqu'à 12,5 mg pourrait être appropriée dans le cas de patients présentant des facteurs cliniques, telles une insuffisance hépatique ou rénale ou chez ceux qui prennent d'autres médicaments entraînant une interaction qui augmente la concentration plasmatique de la rispéridone (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). L'efficacité de la

dose de 12,5 mg n'a pas été étudiée dans le cadre d'essais cliniques.

Il ne faut pas combiner deux dosages différents de RISPERDAL CONSTA® lors d'une même administration.

### **Enfants**

RISPERDAL CONSTA® n'a pas été étudié chez les personnes de moins de 18 ans.

### **Personnes âgées**

La dose recommandée chez les personnes âgées traitées par RISPERDAL CONSTA® est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les deux semaines. Un traitement oral par rispéridone ou par un autre médicament antipsychotique doit être donné en même temps que la première injection de RISPERDAL CONSTA® et doit être poursuivi pendant trois semaines afin d'assurer des concentrations plasmatiques adéquates avant la phase de libération principale de la rispéridone injectée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

RISPERDAL CONSTA® n'a pas été étudié chez les patients âgés atteints d'un trouble bipolaire. On doit informer les personnes âgées et les patients présentant une prédisposition à des réactions hypotensives ou chez lesquels de telles réactions entraîneraient un risque particulier, des mesures d'ordre non pharmacologique à prendre en vue de diminuer la survenue d'une hypotension orthostatique (p. ex. s'asseoir au bord du lit quelques minutes le matin avant de se lever et passer progressivement de la position assise à la position debout). Ces patients doivent éviter la déplétion sodée ou la déshydratation ainsi que les circonstances qui accentuent l'hypotension (consommation d'alcool, température ambiante élevée, etc.). La surveillance des signes vitaux orthostatiques doit être envisagée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

### **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

RISPERDAL CONSTA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

L'utilisation de RISPERDAL CONSTA® chez les patients atteints d'insuffisance hépatique commande la prudence.

La concentration plasmatique de la fraction libre de la rispéridone augmente chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, ce qui peut accroître l'effet du médicament. Dans le cas de patients présentant une dysfonction hépatique et nécessitant un traitement par RISPERDAL CONSTA®, on recommande d'administrer d'abord de la rispéridone orale à raison de 0,5 mg deux fois par jour pendant une semaine. La semaine suivante, on peut passer à 1 mg deux fois par jour ou à 2 mg une fois par jour. Si une dose de rispéridone orale d'au moins 2 mg est bien tolérée, une injection de 25 mg de RISPERDAL CONSTA® peut être administrée toutes les deux semaines. Sinon, une dose initiale de RISPERDAL CONSTA® à 12,5 mg pourrait convenir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**). L'efficacité de la dose de 12,5 mg n'a pas été étudiée dans le cadre d'essais cliniques.

Une supplémentation orale doit être poursuivie pendant trois semaines suivant la première injection, jusqu'à ce que commence la libération principale de la rispéridone injectée. Pour certains patients, un ajustement posologique plus lent peut être médicalement justifié.

### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

RISPERDAL CONSTA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

L'utilisation de RISPERDAL CONSTA® chez les patients atteints d'insuffisance rénale commande la prudence.

Les patients atteints d'insuffisance rénale sont moins aptes à éliminer la fraction active de l'antipsychotique que les adultes exempts de dysfonction rénale. Dans le cas de patients présentant une dysfonction rénale et nécessitant un traitement par RISPERDAL CONSTA®, on recommande d'administrer d'abord de la rispéridone orale à raison de 0,5 mg deux fois par jour pendant une semaine. La semaine suivante, on peut passer à 1 mg deux fois par jour ou à 2 mg une fois par jour. Si une dose de rispéridone orale d'au moins 2 mg est bien tolérée, une injection de 25 mg de RISPERDAL CONSTA® peut être administrée toutes les deux semaines. Sinon, une dose initiale de RISPERDAL CONSTA® à 12,5 mg pourrait convenir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**). L'efficacité de la dose de 12,5 mg n'a pas été étudiée dans le cadre d'essais cliniques.

Une supplémentation orale doit être poursuivie pendant trois semaines suivant la première injection, jusqu'à ce que commence la libération principale de la rispéridone injectée. Pour certains patients, un ajustement posologique plus lent peut être médicalement justifié.

### **Passage à RISPERDAL CONSTA® à partir d'autres antipsychotiques**

Il n'y a pas de données recueillies systématiquement dans le but d'étudier chez des patients le passage à RISPERDAL CONSTA® à partir d'autres antipsychotiques, ni de données concernant l'administration concomitante d'autres antipsychotiques. Les antipsychotiques antérieurs doivent être arrêtés progressivement afin de s'assurer du maintien des concentrations thérapeutiques au cours des trois semaines suivant la première injection de RISPERDAL CONSTA®, jusqu'à ce que commence la libération principale de la rispéridone injectée. Pour les patients qui n'ont jamais pris de rispéridone orale, il est recommandé de déterminer la tolérabilité de la rispéridone par voie orale avant d'instaurer un traitement avec RISPERDAL CONSTA®. Comme il est recommandé avec d'autres médicaments antipsychotiques, la nécessité de poursuivre un traitement existant contre les symptômes extrapyramidaux (SEP) doit être réévaluée régulièrement.

### **Reprise du traitement chez des patients l'ayant préalablement arrêté**

Il n'existe pas de données portant spécifiquement sur la reprise du traitement. Lorsque l'on souhaite recommencer un traitement par RISPERDAL CONSTA® après une période d'interruption, une supplémentation avec de la rispéridone orale (ou avec un autre médicament antipsychotique) doit être administrée.

## **4.3 Administration**

RISPERDAL CONSTA® doit être administré toutes les deux semaines par injection intramusculaire profonde dans le fessier ou le deltoïde. Chaque injection doit être effectuée par un professionnel de la santé avec l'aiguille de sécurité appropriée fournie avec le médicament (voir **Mode d'emploi**). Pour choisir le site d'une injection intramusculaire, le professionnel de la santé fait une évaluation du patient et des caractéristiques du site en tenant compte de facteurs tels que l'âge, l'état physique, l'intégrité de la peau et la taille du muscle.

Pour l'administration dans le muscle fessier, il faut utiliser l'aiguille de 2 pouces en alternant les injections d'une fesse à l'autre. Pour l'administration dans le muscle deltoïde, il faut utiliser

l'aiguille de 1 pouce en alternant les injections d'un bras à l'autre. Avant chaque administration, le site de l'injection doit être examiné à la recherche de signes de réaction locale persistante ou cliniquement significative. Si de tels signes sont présents, on doit choisir un autre site d'injection. Il faut faire attention de ne pas injecter RISPERDAL CONSTA® par mégarde dans un vaisseau sanguin. Ne **pas** administrer par voie intraveineuse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et Mode d'emploi**).

Tandis que les injections de RISPERDAL CONSTA® dans le fessier et le deltoïde ont démontré une bioéquivalence avec les paramètres d'injection recommandés, la tolérabilité des injections répétées de RISPERDAL CONSTA® dans le muscle deltoïde n'a pas été étudiée de manière systématique pendant plus de huit semaines.

### **Mode d'emploi**

#### **Renseignements importants**

---

RISPERDAL CONSTA® exige un suivi méticuleux de chaque étape successive du « Mode d'emploi » afin d'assurer une administration réussie.

#### **Attendre 30 minutes**

Sortir le nécessaire d'injection du réfrigérateur et le laisser à la température ambiante pendant au moins 30 minutes avant d'effectuer la reconstitution.

**Ne pas** le réchauffer d'une quelconque autre façon.

#### **Utiliser les éléments fournis**

Les éléments de ce nécessaire d'injection sont spécifiquement conçus pour être utilisés avec RISPERDAL CONSTA®. RISPERDAL CONSTA® doit être reconstitué uniquement dans le solvant fourni dans le nécessaire d'injection.

**Ne substituer AUCUN** élément du nécessaire d'injection.

#### **Ne pas entreposer la suspension une fois reconstituée**

Administrer la dose aussitôt que possible après la reconstitution afin d'éviter les dépôts.

#### **Administration correcte de la dose**

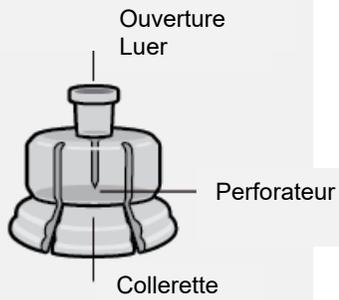
Tout le contenu de la fiole doit être administré pour assurer la délivrance de la dose prévue de RISPERDAL CONSTA®.

**DISPOSITIF À USAGE UNIQUE**

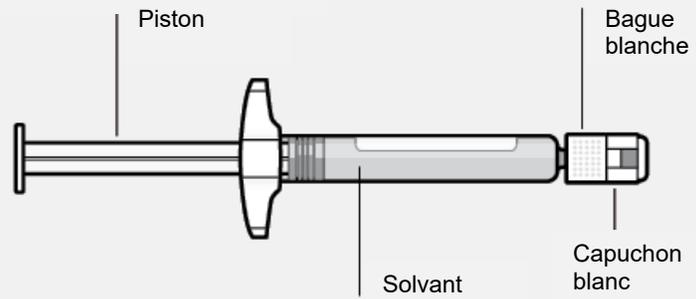
**Ne pas réutiliser.** Les dispositifs médicaux exigent des caractéristiques physiques spécifiques pour fonctionner comme prévu. Ces caractéristiques ont été vérifiées pour un usage unique seulement. Toute tentative de récupération du dispositif pour une réutilisation ultérieure peut porter atteinte à l'intégrité du dispositif ou entraîner une dégradation de son fonctionnement.

## Contenu du nécessaire d'injection

### Adaptateur de fiole



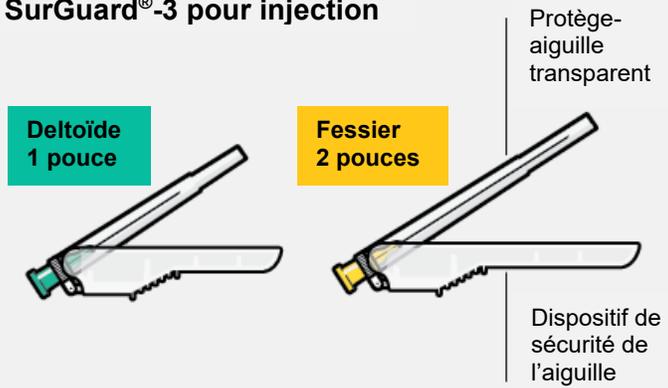
### Seringue préremplie



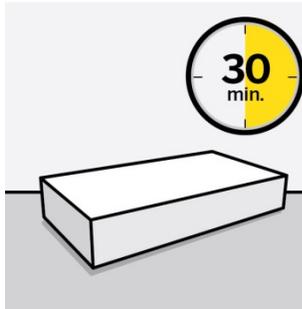
### Fiole



### Aiguilles Terumo SurGuard®-3 pour injection



## Sortir le nécessaire d'injection

**Attendre 30 minutes**

Sortir le nécessaire d'injection du réfrigérateur et le laisser à la température ambiante pendant au moins **30 minutes** avant d'effectuer la reconstitution.

**Ne pas** le réchauffer d'une quelconque autre façon.

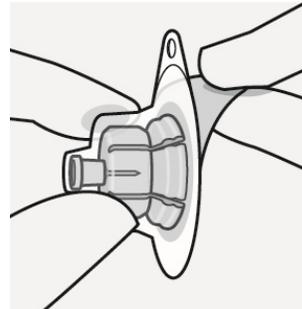
## Fixer l'adaptateur à la fiole

**Retirer la capsule de la fiole**

Enlever la capsule colorée de la fiole en la soulevant.

Essuyez le haut du bouchon gris à l'aide d'un tampon d'alcool. Laisser sécher à l'air.

**Ne pas** retirer le bouchon en caoutchouc gris.

**Préparer l'adaptateur de fiole**

Tenir l'emballage coque stérile comme illustré.

Tirer sur la pellicule en papier pour l'enlever.

**Ne pas** sortir l'adaptateur de fiole de son emballage coque.

**Ne jamais** toucher le perforateur, car cela le contaminerait.

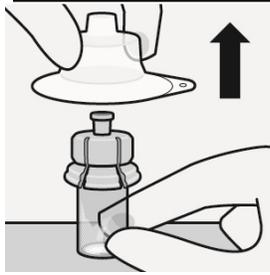
**Fixer l'adaptateur à la fiole**

Poser la fiole sur une surface dure et la tenir par la base. Placer l'adaptateur sur le bouchon en caoutchouc gris. D'une poussée verticale vers le bas, enfoncer l'adaptateur jusqu'à ce qu'il s'enclenche fermement sur la partie supérieure de la fiole.

**Ne pas** fixer l'adaptateur de manière oblique car le solvant pourrait s'échapper lors du transfert vers la fiole.



## Raccorder la seringue préremplie à l'adaptateur de fiole



### Enlever l'emballage coque stérile

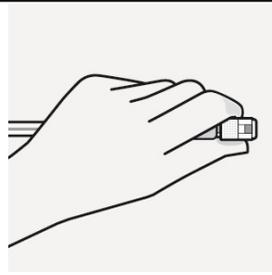
Enlever la coque stérile de l'adaptateur de fiole seulement lorsque vous êtes prêt à enlever le capuchon blanc de l'aiguille préremplie.

Tenir la fiole à la verticale pour éviter les fuites.

Tenir la fiole par la base et tirer sur l'emballage coque stérile pour l'enlever.

**Ne pas** secouer.

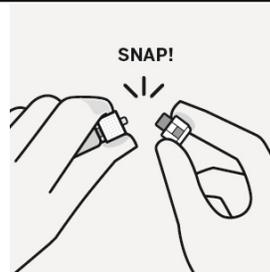
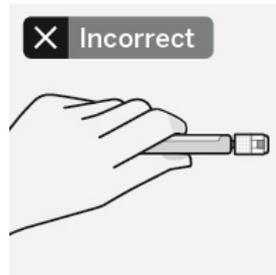
**Ne pas** toucher l'ouverture Luer exposée de l'adaptateur, car cela la contaminerait.



### Tenir la seringue de manière appropriée

Tenir par la bague blanche située à l'extrémité de la seringue.

**Ne pas** tenir la seringue par le corps en verre durant l'assemblage.

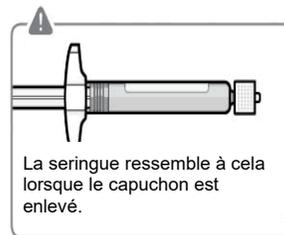


### Enlever le capuchon

En tenant la bague blanche, briser le capuchon blanc d'un coup sec.

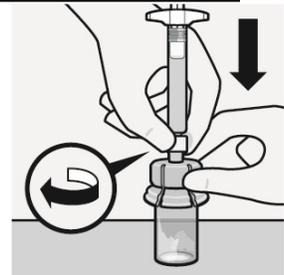
**Ne pas** tourner ni couper le capuchon blanc.

**Ne pas** toucher l'extrémité de la seringue, car cela la contaminerait.



La seringue ressemble à cela lorsque le capuchon est enlevé.

Le capuchon brisé peut être jeté.



### Raccorder la seringue à l'adaptateur de fiole

Tenir l'adaptateur de fiole par la collerette afin de le stabiliser.

**Tenir la seringue par la bague blanche** puis en insérer l'extrémité dans l'ouverture Luer de l'adaptateur de fiole.

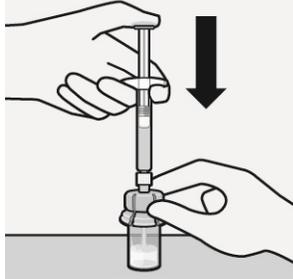
**Ne pas tenir le corps en verre de la seringue, car cela pourrait desserrer ou détacher la bague blanche.**

Raccorder la seringue à l'adaptateur de fiole, en effectuant un **mouvement de rotation ferme vers la droite** jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.

**Ne pas** trop serrer, car cela pourrait briser l'extrémité de la seringue.

## 2<sup>e</sup> étape

## Reconstituer les microsphères

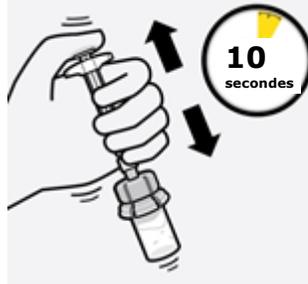


### Injecter le solvant

Injecter dans la fiole la totalité du solvant contenu dans la seringue.



Le contenu de la fiole sera maintenant sous pression. **Maintenir le piston enfoncé avec le pouce.**

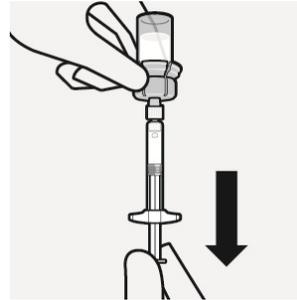


### Mettre les microsphères en suspension dans le solvant

En continuant de maintenir le piston enfoncé, **secouer vigoureusement pendant au moins 10 secondes**, comme illustré.

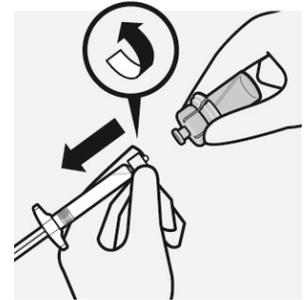
### Vérifier la suspension.

Lorsqu'elle est bien mélangée, la suspension a une apparence uniforme, épaisse et laiteuse. Les microsphères seront visibles dans le liquide. Passer immédiatement à la prochaine étape pour empêcher les particules en suspension de se déposer.



### Transférer la suspension dans la seringue

Renverser complètement la fiole. Tirer lentement le piston vers le bas pour aspirer la totalité du contenu de la fiole dans la seringue.

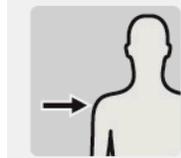


### Enlever l'adaptateur de fiole

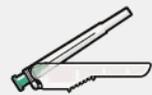
Tenir la bague blanche de la seringue et la dévisser de l'adaptateur de fiole. Détacher la portion de l'étiquette de la fiole au niveau des perforations et l'apposer sur la seringue à des fins d'identification. Jeter la fiole et l'adaptateur de fiole de manière appropriée.

### 3<sup>e</sup> étape

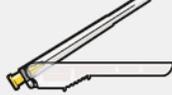
### Fixer l'aiguille



**Deltoïde  
1 pouce**

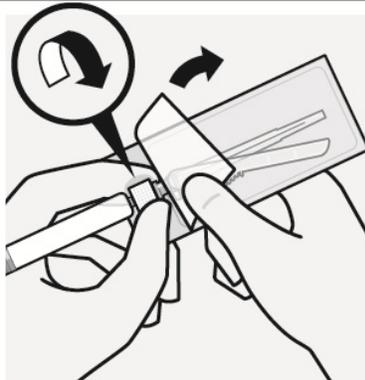


**Fessier  
2 pouces**



#### Choisir l'aiguille appropriée

Choisir l'aiguille en fonction du site d'injection (fessier ou deltoïde).

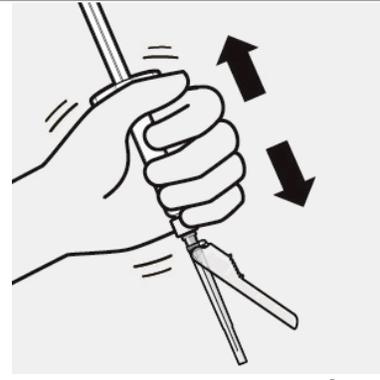


#### Fixer l'aiguille

Ouvrir partiellement la pochette thermoformée et l'utiliser pour saisir la base de l'aiguille, comme illustré.

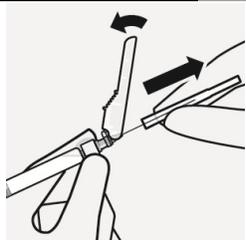
**En tenant la bague blanche de la seringue**, connecter la seringue au raccord Luer de l'aiguille, en effectuant un **mouvement de rotation ferme vers la droite** jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.

**Ne pas** toucher l'ouverture Luer de l'aiguille, car cela la contaminerait.



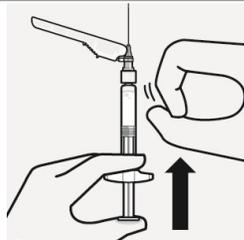
#### Remettre les microsphères en suspension

Retirer complètement la pochette thermoformée. Juste avant l'injection, secouer à nouveau la seringue vigoureusement, car des dépôts pourraient s'être formés.



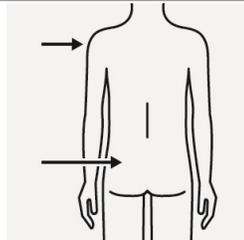
### Enlever le protège-aiguille transparent

Relever le dispositif de sécurité de l'aiguille vers la seringue, comme illustré. Puis, tenir la bague blanche de la seringue et tirer sur le protège-aiguille avec précaution pour l'enlever. **Ne pas** tourner le protège-aiguille transparent, car le raccord Luer pourrait se desserrer.



### Éliminer les bulles d'air

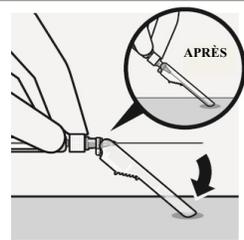
Tenir la seringue à la verticale, aiguille pointée vers le haut et tapoter doucement la seringue pour faire remonter les bulles d'air à la surface. Pousser lentement et délicatement le piston vers le haut pour enlever l'air.



### Injecter

Injecter immédiatement la totalité du contenu de la seringue par voie intramusculaire (IM) dans le muscle fessier ou deltoïde du patient. L'injection dans le fessier doit se faire dans le quadrant supéro-externe de la fesse.

**Ne pas administrer par voie intraveineuse.**



### Engager l'aiguille dans le dispositif de sécurité

D'une main, placer le dispositif de sécurité de l'aiguille à un angle de 45 degrés sur une surface plane et dure. Appuyer fermement et rapidement jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement engagée dans le dispositif de sécurité.

### Éviter une piqûre d'aiguille accidentelle :

**Ne pas** utiliser les deux mains.  
**Ne pas** désengager intentionnellement ou manipuler inadéquatement le dispositif de sécurité de l'aiguille.  
**Ne pas** tenter de redresser l'aiguille ou de mettre en place le dispositif de sécurité si l'aiguille est tordue ou endommagée.



### Jeter les aiguilles de manière appropriée

Vérifier que le dispositif de sécurité de l'aiguille est bien en place. Jeter dans un contenant imperforable homologué. Jeter aussi l'aiguille inutilisée fournie dans le nécessaire d'injection.

Les médicaments à usage parentéral doivent, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, être examinés visuellement avant l'administration afin de détecter des particules ou une coloration anormale.

Reconstitution :

Volume de la fiole	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par mL
<b>12,5 mg</b>			
5 mL	2 mL	2 mL	6,25 mg/mL
<b>25 mg</b>			
5 mL	2 mL	2 mL	12,5 mg/mL
<b>37,5 mg</b>			
5 mL	2 mL	2 mL	18,75 mg/mL
<b>50 mg</b>			
5 mL	2 mL	2 mL	25 mg/mL

## 5 SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

### Expérience chez l'être humain

Aucun cas de surdosage n'a été signalé au cours des études effectuées avant la commercialisation de RISPERDAL CONSTA® (rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée). Étant donné que l'administration de RISPERDAL CONSTA® doit être faite par des professionnels de la santé, le risque de surdosage par les patients est faible.

Des cas de surdosage ont été signalés avec la rispéridone orale, les doses étant estimées entre 20 et 360 mg. En général, les signes et symptômes observés étaient dus à une manifestation excessive d'effets pharmacologiques connus, en particulier : somnolence, sédation, tachycardie, hypotension artérielle et symptômes extrapyramidaux. Des cas d'allongement de l'intervalle QT, d'élargissement du complexe QRS, de convulsions, d'hyponatrémie et d'hypokaliémie ont également été signalés à la suite d'un surdosage. Des cas de torsades de pointes ont été signalés lors d'un surdosage combiné de rispéridone orale et de paroxétine.

### Traitement du surdosage

En cas de surdosage aigu, il faut établir et maintenir le dégagement des voies respiratoires de façon à assurer une oxygénation et une ventilation suffisantes. Une surveillance cardiovasculaire doit être mise en route immédiatement avec électrocardiographie continue afin de détecter la survenue de toute arythmie.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à RISPERDAL CONSTA®. Par conséquent, des mesures de soutien appropriées doivent être mises en place. La possibilité de l'implication de plusieurs médicaments doit être considérée. L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités

par des mesures appropriées telles que l'administration de solutés intraveineux et/ou d'agents sympathomimétiques (l'adrénaline et la dopamine ne doivent pas être utilisées car la stimulation des récepteurs bêta peut aggraver l'hypotension dans le contexte d'un blocage des récepteurs alpha sous l'influence de la rispéridone). En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, 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.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique, teneurs et composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Poudre pour suspension injectable à libération prolongée 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg et 50 mg	Acide citrique anhydre, phosphate disodique dihydraté, polylactide coglycolide (PLG), polysorbate 20, carboxyméthylcellulose de sodium, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

### Formes pharmaceutiques et conditionnement

RISPERDAL CONSTA® (rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée) est offert en dosages de 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg ou 50 mg de rispéridone. Il est fourni dans une trousse comprenant une fiole contenant des microsphères de rispéridone, une seringue préremplie contenant 2 mL de solvant pour RISPERDAL CONSTA®, un adaptateur de fiole et deux aiguilles pour injection Terumo SurGuard®-3 pour injection intramusculaire (une aiguille 20G TW de 2 pouces pour administration dans le muscle fessier et une aiguille 21G UTW de 1 pouce pour administration dans le muscle deltoïde). La couleur de la capsule de la fiole varie selon les dosages : violet (12,5 mg), rose (25 mg), vert (37,5 mg) ou bleu (50 mg). Le corps de la seringue porte une bande verte.

### Composition

RISPERDAL CONSTA® est un mélange de microsphères injectables à libération prolongée dans un solvant à usage parentéral.

La préparation de microsphères à libération prolongée est une poudre fluide de couleur blanche à blanchâtre disponible en dosages de 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg ou 50 mg de rispéridone par fiole. La rispéridone est micro-encapsulée dans du 7525 polylactide coglycolide (PLG) à une concentration de 381 mg de rispéridone par gramme de microsphères.

Le solvant à usage parentéral se présente en solution limpide incolore dans une seringue préremplie. La composition du solvant comprend du polysorbate 20, de la carboxyméthylcellulose de sodium, du phosphate disodique dihydraté, de l'acide citrique anhydre, du chlorure de sodium, de l'hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparations injectables.

Les microsphères doivent être mises en suspension dans le solvant avant l'injection.

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

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter l'encadré **Mises en garde et précautions importantes** au début de la **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**.

### **Généralités**

#### ***Administration***

On doit injecter RISPERDAL CONSTA® (rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée) dans le muscle fessier ou dans le muscle deltoïde en faisant attention de ne pas l'injecter par inadvertance dans un vaisseau sanguin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**, [Des cas d'occlusion de l'artère rétinienne]).

#### ***Régulation de la température corporelle***

Il a été avancé que 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 CONSTA® pour des patients destinés à subir des conditions pouvant favoriser l'élévation ou la baisse de la température corporelle 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 conditions déshydratantes.

#### ***Dysphagie***

La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à la prise d'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 CONSTA® et les autres antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une pneumonie par aspiration.

#### ***Chutes***

La somnolence, l'hypotension orthostatique et l'instabilité motrice et sensorielle ont été observées lors de l'utilisation d'antipsychotiques, dont RISPERDAL CONSTA®. Ces effets peuvent causer des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures liées aux chutes. Le risque de chutes doit être évalué lors de l'instauration d'un traitement antipsychotique chez les patients (particulièrement les personnes âgées) atteints de maladie ou d'affections, ou prenant des médicaments pouvant exacerber ces effets. Cette évaluation doit se faire de façon récurrente chez les patients qui reçoivent un traitement antipsychotique à long terme.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

#### ***Ostéodystrophie et tumeurs observées chez les animaux***

L'administration intramusculaire de RISPERDAL CONSTA® à une dose de 40 mg/kg toutes les deux semaines a entraîné une ostéodystrophie chez des rats mâles et femelles au cours d'une étude de toxicité d'un an et d'une étude de carcinogénicité de deux ans.

RISPERDAL CONSTA® a entraîné des tumeurs tubulaires rénales (adénome, adénocarcinome) et des phéochromocytomes médullosurrénaux chez des rats mâles dans l'étude de carcinogénicité de deux ans à une dose de 40 mg/kg administrée par voie intramusculaire toutes les deux semaines. En outre, RISPERDAL CONSTA® a entraîné une augmentation d'un marqueur de prolifération cellulaire au niveau du tissu rénal chez les animaux mâles dans

l'étude de toxicité d'un an et une augmentation du nombre de mâles présentant une tumeur rénale dans l'étude de carcinogénicité de deux ans à la dose de 40 mg/kg administrée par voie intramusculaire toutes les deux semaines. (Dans ces deux études, la prolifération cellulaire n'a pas été mesurée lors de l'utilisation de faibles doses ou chez les animaux femelles.)

**La pertinence de ces constatations en ce qui concerne le risque chez l'être humain est inconnue.**

En ce qui concerne la dose d'effet exprimée en mg/m<sup>2</sup>, la survenue d'ostéodystrophie et de tumeurs est observée pour des posologies équivalentes à huit fois la dose maximale recommandée chez l'être humain (DMRH) par voie intramusculaire (50 mg). Cet effet est observé lors d'une exposition plasmatique (ASC) correspondant à deux fois l'exposition plasmatique prévue (ASC) à la DMRH par voie intramusculaire. La dose sans effet pour ces observations était de 5 mg/kg (équivalente à la DMRH intramusculaire exprimée en mg/m<sup>2</sup>). L'exposition plasmatique (ASC) à la dose sans effet était le tiers de l'exposition plasmatique (ASC) prévue à la DMRH intramusculaire.

**Aucun cas de tumeur rénale ou surrénale, ni d'ostéodystrophie, n'a été observé dans les études de rispéridone administrée par voie orale.** Dans une étude de toxicité sur un an, aucun cas d'ostéodystrophie n'a été observé chez des chiens traités à des doses allant jusqu'à 14 fois (en se basant sur l'ASC) la DMRH intramusculaire.

Des données animales additionnelles sur les tumeurs tubulaires rénales et les tumeurs médullosurrénales chez les rats mâles, de même que des données animales additionnelles sur les études de carcinogénèse se trouvent dans la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**.

### **Appareil cardiovasculaire**

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> peut induire une hypotension orthostatique associée à des étourdissements ou à une tachycardie. Chez certains patients, cette hypotension peut être associée à des syncopes, probablement du fait des propriétés anti-alpha-adrénergiques du médicament. Au cours d'études à dose répétée, des cas de syncope ont été rapportés chez 0,8 % des patients (12/1 499) traités par RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. On a aussi observé des cas d'hypotension cliniquement significative lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et de médicaments antihypertenseurs après la commercialisation.

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés, chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, ainsi que 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 envisager une surveillance des signes cardiovasculaires chez tous ces patients.

### **Intervalle QT**

Comme avec d'autres antipsychotiques, il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> à des patients avec des antécédents d'arythmie cardiaque, à des patients atteints du syndrome du QT long congénital et à des patients qui reçoivent, de façon concomitante, des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

RISPERDAL CONSTA® n'a pas été évalué ni largement utilisé chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou une maladie cardiaque instable. Les patients porteurs de ces diagnostics ont été exclus des études cliniques durant la période des essais précédant la commercialisation. Dans un essai à double insu contrôlé par placebo, on a analysé les électrocardiogrammes de 202 patients schizophrènes traités par 25 mg ou 50 mg de RISPERDAL CONSTA® et les électrocardiogrammes de 98 patients schizophrènes traités par placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été notée par rapport au placebo en ce qui concerne l'intervalle QTc (en faisant intervenir la correction de Fridericia et des coefficients correcteurs linéaires) au cours du traitement par RISPERDAL CONSTA®.

Les électrocardiogrammes de 227 patients ont été évalués au cours d'une période de 24 mois de traitement contrôlé par placebo à double insu dans le cadre d'un essai visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de RISPERDAL CONSTA® en monothérapie comme traitement d'entretien chez des patients atteints d'un trouble bipolaire de type I. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée par rapport au placebo en ce qui concerne l'intervalle QTc (en faisant intervenir la correction de Fridericia et des coefficients correcteurs linéaires) au cours du traitement par RISPERDAL CONSTA®.

## **Système endocrinien et métabolisme**

### ***Dyslipidémie***

Des altérations non désirées des lipides ont été observées chez les patients traités avec des antipsychotiques atypiques.

### ***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 rispéridone orale (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après 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'une élévation du risque de fond 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 doit surveiller tous les patients recevant des antipsychotiques atypiques, y compris de la rispéridone, pour détecter 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 doivent 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 doivent 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 lesquels un diagnostic de diabète sucré a été établi, afin de déceler tout changement au niveau de la maîtrise de la glycémie.

### **Hyperprolactinémie**

Comme on le voit avec d'autres antipsychotiques atypiques exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>, la rispéridone entraîne une élévation du taux de prolactine qui persiste en cas d'administration prolongée. 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 CONSTA® 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 CONSTA® à des patients atteints de tumeurs hypophysaires. Les manifestations possibles liées à une élévation des taux de prolactine sont : galactorrhée, lactation non puerpérale, aménorrhée, gynécomastie, troubles de la fonction sexuelle, absence d'éjaculation, diminution de la libido et impuissance. 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.

Comme il est fréquent avec les composés qui augmentent la libération de prolactine, une incidence accrue de néoplasies de l'hypophyse, de la glande mammaire et des médullosurrénales, ainsi que d'hyperplasie et/ou de néoplasie des cellules endocrines des îlots pancréatiques, a été observée avec la rispéridone orale et RISPERDAL CONSTA® au cours d'études de carcinogénicité chez les souris et les rats (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Carcinogénicité**). Ni les études cliniques, ni les études épidémiologiques menées jusqu'à ce jour n'ont montré une association entre l'administration prolongée de cette classe de médicaments et une oncogenèse chez l'être humain. Les données disponibles à ce jour sont considérées comme trop limitées pour être concluantes.

### **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 rispéridone (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**).

Dans l'étude contrôlée par placebo d'une durée de 12 semaines menée auprès de patients atteints de schizophrénie, 9 % des patients traités par RISPERDAL CONSTA® (25 mg ou 50 mg) et 6 % des patients recevant le placebo ont répondu à un critère de gain pondéral > 7 %. Dans des cas de traitement prolongé, on a observé des gains de poids (moyenne de 2,6 kg dans l'étude de longue durée).

Pendant la période de 24 mois de traitement contrôlé par placebo à double insu dans le cadre d'un essai visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de RISPERDAL CONSTA® en monothérapie comme traitement d'entretien chez des patients atteints d'un trouble bipolaire de type I, 11,6 % des patients traités par RISPERDAL CONSTA® par rapport à 2,8 % de ceux ayant reçu un placebo ont présenté un gain > 7 % du poids corporel à la fin de l'étude.

## **Appareil digestif**

### ***Effet antiémétique***

Étant donné son rôle d'antagoniste dopaminergique, RISPERDAL CONSTA® 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 de maladies telles que tumeur cérébrale, occlusion intestinale ou syndrome de Reye.

## **Appareil 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 post-commercialisation. Comme avec d'autres médicaments psychotropes, cet effet indésirable ne semblait pas être lié à la dose ni être en corrélation avec la durée du traitement.

## **Système hématopoïétique**

### ***Effet de classe entraînant leucopénie, neutropénie ou agranulocytose***

Au cours des essais cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation, des événements signalés de leucopénie et de neutropénie ont été liés dans le temps avec la prise d'agents antipsychotiques, y compris avec la prise de rispéridone. Des cas de granulocytopenie 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 doivent faire l'objet d'une surveillance au cours des premiers mois de traitement et l'on doit envisager l'arrêt de la rispéridone au premier signe de baisse cliniquement significative des leucocytes en l'absence d'autres facteurs causatifs.

Les patients présentant une neutropénie cliniquement significative doivent 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 doit donner lieu à un traitement rapide. Les patients atteints d'une neutropénie sévère (numération absolue des neutrophiles  $< 1 \times 10^9/L$ ) doivent cesser de prendre de la rispéridone et leur numération leucocytaire doit être surveillée régulièrement jusqu'à la résolution du problème (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**).

### ***Thrombo-embolie veineuse***

Des cas de thrombo-embolie veineuse (TEV), y compris des embolies pulmonaires fatales, ont été signalés lors de la prise de médicaments antipsychotiques, dont RISPERDAL CONSTA®, dans le cadre de rapports de cas et d'études observationnelles. Lors de la prescription de RISPERDAL CONSTA®, il faut identifier tous les facteurs de risque possibles de TEV et mettre en œuvre des mesures préventives.

## **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

### ***Patients atteints d'insuffisance hépatique***

Alors que la pharmacocinétique de la rispéridone orale chez des patients atteints d'insuffisance hépatique était comparable à celle observée chez de jeunes sujets volontaires, la fraction libre moyenne de rispéridone avait augmenté d'environ 35 %. Bien que RISPERDAL CONSTA® n'ait pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, on recommande, en présence

de la moindre dysfonction hépatique, de procéder à un ajustement posologique méticuleux avec la prise de rispéridone orale avant l'instauration du traitement par RISPERDAL CONSTA® à une dose de 25 mg. Sinon, il pourrait être approprié d'administrer une dose initiale de RISPERDAL CONSTA® à 12,5 mg (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## **Système immunitaire**

### ***Hypersensibilité***

De très rares cas d'hypersensibilité grave (p. ex. anaphylaxie, angio-œdème, choc anaphylactique) ont été signalés spontanément après commercialisation, à la suite d'une injection de RISPERDAL CONSTA® chez certains patients. On ignore combien de ces patients avaient précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale. **Toutefois, des réactions de type anaphylactique sont survenues après injection de RISPERDAL CONSTA® chez des patients qui avaient précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale.** Les symptômes anaphylactiques comprennent éruption cutanée, urticaire, œdème périphérique, enflure de l'œil, de la langue et du visage, hyperhidrose, dyspnée et hypotension. En présence de tels symptômes, il faut abandonner le traitement par RISPERDAL CONSTA®. Les patients présentant une hypersensibilité à la rispéridone orale, à la palipéridone orale, ou à tout autre ingrédient de la préparation ou à un composant du contenant ne doivent pas être traités par RISPERDAL CONSTA® (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Il faut également faire preuve de prudence chez les patients qui ont présenté des réactions allergiques graves à d'autres médicaments. Avant d'instaurer un traitement par RISPERDAL CONSTA®, il faut déterminer la tolérabilité à la rispéridone orale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**). Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

## **Système nerveux**

### ***Symptômes extrapyramidaux (SEP) et psychostimulants***

La prudence est de mise chez les patients qui reçoivent à la fois des psychostimulants (p. ex. méthylphénidate) et la rispéridone en concomitance puisque des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir en cas d'ajustement de l'un ou des deux médicaments. L'arrêt graduel de l'un ou des deux traitements doit être envisagé (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

### ***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 à l'administration de rispéridone.

Le SMN se manifeste par une 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 systémique, 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 CONSTA<sup>®</sup>, ainsi que des autres médicaments non essentiels à un traitement concomitant; 2) un traitement symptomatique intensif et une surveillance médicale étroite; 3) le traitement de tout problème médical grave concomitant pouvant être traité de façon spécifique. Il n'y a pas de consensus concernant les schémas spécifiques de traitement pharmacologique du SMN non compliqué. Après la dernière administration de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, des taux plasmatiques de rispéridone demeurent présents pendant des périodes pouvant atteindre un minimum de six semaines.

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

### ***Risque d'altération cognitive et motrice***

Au cours d'essais à dose répétée, une somnolence a été signalée par 5 % des patients traités par RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. Étant donné que la rispéridone risque d'altérer les capacités de jugement ou de réflexion ainsi que les habiletés motrices, on doit conseiller aux patients de ne pas utiliser de machines dangereuses, y compris les automobiles, avant d'être quasiment certains que le traitement par RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> ne produit pas un tel effet indésirable dans leur cas.

### ***Crises convulsives***

Au cours des essais menés avant la commercialisation, 0,3 % des patients (5/1 499) traités par RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> ont présenté des crises convulsives. Par conséquent, il faut être prudent lorsqu'on utilise RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> chez des patients ayant des antécédents de crises convulsives.

### ***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. Dans les études cliniques portant sur la rispéridone orale, on a observé une incidence moindre de parkinsonisme d'origine médicamenteuse avec la rispéridone 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 la rispéridone orale et RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>.

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'antipsychotique 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 CONSTA® doit être prescrit de façon à réduire au minimum le risque de DT. Comme tout antipsychotique, RISPERDAL CONSTA® doit être réservé aux patients qui semblent tirer un avantage substantiel de son administration. Chez de tels patients, on doit rechercher la dose 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 CONSTA®, il faut envisager l'arrêt du produit, mais certains patients peuvent nécessiter un traitement par RISPERDAL CONSTA® en dépit de la présence du syndrome.

### ***Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy***

Les médecins doivent peser les risques et les avantages quand ils prescrivent des antipsychotiques, y compris RISPERDAL CONSTA®, à des patients atteints de maladie de Parkinson ou de démence à 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, une obnubilation, une instabilité posturale entraînant des chutes fréquentes, ainsi que par des symptômes extrapyramidaux.

### **Fonction visuelle**

#### ***Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire***

On a observé des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire pendant une chirurgie de la cataracte chez des patients traités par des médicaments exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs adrénergiques alpha1a, comme RISPERDAL CONSTA® (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**).

Cette variante du syndrome de pupille étroite est caractérisée par un iris flasque qui s'enroule en réaction aux courants d'irrigation peropératoires, un myosis peropératoire progressif malgré une dilatation pré-opératoire à l'aide de médicaments mydriatiques standard, et un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification. Le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'intervention chirurgicale. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs adrénergiques alpha1a doit être signalée à l'ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bienfait possible de l'arrêt du traitement par un antagoniste du récepteur alpha1 avant une chirurgie de la cataracte n'a pas encore été établi et doit être évalué par rapport au risque lié à l'arrêt d'un traitement antipsychotique.

### **Fonctions mentale et psychiatrique**

#### ***Suicide***

Étant donné que le suicide ou la tentative de suicide est un risque inhérent à la psychose et au trouble 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.

RISPERDAL CONSTA® doit être administré par un professionnel de la santé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Par conséquent, un suicide par surdosage est peu probable.

## Fonction rénale

### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

Chez des patients atteints d'insuffisance rénale, la pharmacocinétique de la rispéridone orale était nettement altérée. Dans une étude où l'on a administré de la rispéridone orale à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère, la clairance de la rispéridone et de son métabolite actif, la 9-hydroxy-rispéridone, était diminuée de 60 % par rapport à celle observée chez de jeunes sujets sains (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**). Bien que RISPERDAL CONSTA® n'ait pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il est recommandé, en présence de la moindre dysfonction rénale, de procéder à un ajustement posologique méticuleux avec de la rispéridone orale, en recourant à des doses initiales et à des doses maximales moins élevées, avant l'instauration du traitement par RISPERDAL CONSTA® à une dose de 25 mg. Sinon, il pourrait être approprié d'administrer une dose initiale de RISPERDAL CONSTA® à 12,5 mg. Il pourrait aussi s'avérer utile de surveiller la fonction rénale chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## Peau

Les réactions indésirables cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), sont des réactions indésirables potentiellement mortelles qui ont été signalées avec une exposition à un antipsychotique atypique. Les réactions indésirables cutanées graves se présentent généralement comme une association des symptômes suivants : malaise, ulcération des muqueuses, éruption cutanée étendue ou dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et possiblement une éosinophilie. Arrêter le traitement par RISPERDAL CONSTA® en cas de réactions indésirables cutanées graves (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**).

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

#### **Effets tératogènes**

L'innocuité de RISPERDAL CONSTA® en période de grossesse n'a pas été établie. Aucune étude clinique n'a été menée dans ce domaine avec RISPERDAL CONSTA®.

RISPERDAL CONSTA® 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.

Une étude de cohorte, observationnelle et rétrospective, basée sur une banque de données de déclarations des É.-U. a comparé le risque de malformations congénitales pour des naissances vivantes parmi des femmes ayant utilisé ou non des antipsychotiques pendant le premier trimestre de grossesse. Par rapport à l'absence d'exposition à un antipsychotique, le risque relatif de malformation congénitale avec la rispéridone, après ajustement en tenant compte des variables de confusion disponibles dans cette banque de données, était statistiquement significatif (risque relatif = 1,26; IC à 95 % : 1,02-1,56). Aucun mécanisme biologique pouvant expliquer ces résultats n'a été identifié et les effets tératogènes n'ont pas été observés dans les études non cliniques. En se basant sur les résultats de cette étude observationnelle unique, une relation causale entre l'exposition *in utero* à la rispéridone et les malformations congénitales n'a pas été établie.

Dans des études sur les animaux, la rispéridone n'a pas montré 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 été affectés de façon défavorable chez le rat. La rispéridone n'a pas été tératogène chez le rat ni chez le lapin. Les microsphères sont hydrolysées en composants endogènes d'acide lactique et d'acide hydroxyacétique, qui ne sont pas tératogènes.

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 **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Reproduction et développement**).

### **Effets non tératogènes**

Les nouveau-nés ayant été exposés aux antipsychotiques (dont la rispéridone) 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.

#### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

La rispéridone a été retrouvée dans le lait de chiennes. Les concentrations de rispéridone dans le lait et dans 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 démontré que la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone passent aussi dans le lait maternel humain.

L'allaitement est déconseillé aux femmes traitées par RISPERDAL CONSTA® et pendant au moins les 12 semaines suivant la dernière injection.

#### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de RISPERDAL CONSTA® n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

On a observé un gain de poids en lien avec l'administration d'antipsychotiques atypiques à des enfants et à des adolescents. Indépendamment de tout effet particulier lié au médicament, un gain de poids peut être associé à des altérations d'autres paramètres métaboliques (p. ex. métabolisme du glucose et des lipides). Un poids et un état métabolique anormaux pendant l'enfance peuvent avoir des effets indésirables sur la santé cardiovasculaire à l'âge adulte. Le gain de poids et les effets indésirables touchant d'autres paramètres métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques peuvent être plus fréquents ou plus graves chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

L'innocuité à long terme, y compris les effets cardiométaboliques et les effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental chez les patients âgés de moins de 18 ans, n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique.

#### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** En règle générale, on observe chez les patients gériatriques une diminution des fonctions rénale, hépatique et cardiaque, ainsi qu'une prédisposition plus marquée à l'hypotension orthostatique. C'est pourquoi on recommande d'utiliser chez ces patients une dose initiale et une dose maximale moins élevées ainsi qu'un ajustement posologique plus graduel que chez les patients non gériatriques.

Une partie importante de rispéridone est 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 s'avérer utile de surveiller la fonction rénale chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Dans une étude ouverte, 57 patients gériatriques ( $\geq 65$  ans) atteints de schizophrénie et cliniquement stables, ont reçu RISPERDAL CONSTA® toutes les deux semaines au cours d'une période pouvant aller jusqu'à 12 mois. De manière générale, aucune différence au niveau de la tolérabilité de RISPERDAL CONSTA® n'a été observée entre les patients âgés et non âgés ne présentant pas d'autre pathologie. RISPERDAL CONSTA® n'a pas été étudié chez les patients âgés atteints d'un trouble bipolaire. Les recommandations posologiques sont identiques pour les patients âgés mais par ailleurs en bonne santé et pour les patients non âgés. Il faut cependant informer les patients gériatriques, qui ont généralement une tendance plus prononcée que les autres patients à souffrir d'hypotension orthostatique, des mesures d'ordre non pharmacologique à prendre en vue de diminuer la survenue d'hypotension orthostatique (p. ex. s'asseoir au bord du lit quelques minutes le matin avant de se lever et passer progressivement de la position assise à la position debout). De plus, une surveillance des signes vitaux orthostatiques doit être envisagée pour les patients âgés à risque d'hypotension orthostatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

#### **Personnes âgées atteintes de démence**

##### 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 divers antipsychotiques atypiques que chez ceux recevant un placebo. Dans six essais contrôlés par placebo sur la rispéridone orale chez ce type de patients, l'incidence de décès était de 4,0 % chez les patients traités par rispéridone, comparativement au taux de 3,1 % chez les patients sous placebo.

##### *Utilisation concomitante avec le furosémide*

Dans des essais contrôlés par placebo sur la rispéridone orale 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; intervalle : 75 à 97 ans) que chez les sujets traités par la rispéridone seule (3,1 %; âge moyen : 84 ans; intervalle : 70 à 96 ans), par le furosémide seul (4,1 %; âge moyen : 80 ans; intervalle : 67 à 90 ans) ou par placebo sans furosémide (2,9 %; âge moyen : 88 ans; intervalle : 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 identifié pour expliquer ce phénomène, et on n'a

pas constaté de relation cohérente parmi les causes de décès. Néanmoins, on doit 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 doit donc être soigneusement évitée chez les patients âgés atteints de démence.

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

Lors des essais contrôlés par placebo chez des patients âgés atteints de démence, on a observé une incidence significativement plus élevée d'EICV (accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire), y compris des cas de décès, chez les patients (âge moyen : 85 ans; intervalle : 73 à 97 ans) traités par de la rispéridone orale que chez les patients recevant un placebo. On ne dispose pas de suffisamment de renseignements pour déterminer si les EICV chez les patients âgés atteints de démence sont associés spécifiquement à la rispéridone ou également à d'autres agents antipsychotiques.

### Dysphagie

La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à la prise d'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 CONSTA® et les autres antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une pneumonie par aspiration.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le prescripteur doit savoir que les nombres inscrits dans les tableaux et les tabulations ne peuvent servir à prévoir la fréquence des effets secondaires dans le cours de la pratique médicale habituelle, où les caractéristiques des patients et d'autres facteurs sont différents de ceux d'un essai clinique. De manière similaire, les fréquences mentionnées ne peuvent être comparées aux chiffres présentés dans d'autres investigations cliniques impliquant des traitements, des utilisations et des investigateurs différents. Les chiffres mentionnés fournissent cependant au médecin prescripteur les bases d'une estimation de la contribution relative du médicament et des facteurs non médicamenteux au taux d'incidence d'effets secondaires dans la population étudiée.

### **Schizophrénie**

L'innocuité de RISPERDAL CONSTA® (rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée) a été évaluée à partir d'une base de données d'essais cliniques sur 1 499 patients exposés à des doses uniques ou multiples de RISPERDAL CONSTA® pour le traitement de la schizophrénie. De ces 1 499 patients, 332 ont reçu RISPERDAL CONSTA® dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo à double insu sur 12 semaines. En tout, sur

332 sujets, 202 étaient des patients schizophrènes qui ont reçu 25 mg ou 50 mg de RISPERDAL CONSTA®. Les conditions et la durée du traitement par RISPERDAL CONSTA® dans les autres essais cliniques variaient beaucoup, et comprenaient des études (dans des catégories qui se chevauchent) à double insu, à dose fixe ou flexible, contrôlées par placebo ou traitement actif avec phases ouvertes, des patients hospitalisés ou en consultation externe, et à expositions de courte durée (jusqu'à 12 semaines) et de longue durée (jusqu'à 4 ans).

Les événements indésirables ont été évalués grâce à des rapports spontanés ainsi qu'aux résultats des analyses de laboratoire, aux relevés de signes vitaux et de poids corporel et aux données d'ECG. Le classement des événements indésirables a suivi les termes recommandés par l'OMS. Les événements indésirables survenus en cours de traitement ont été définis comme ceux apparus entre la première prise médicamenteuse et les 49 jours suivant la dernière prise.

#### Événements indésirables associés à l'arrêt du traitement

RISPERDAL CONSTA® est généralement bien toléré à des doses de 12,5 mg à 50 mg. Au cours de l'essai contrôlé par placebo d'une durée de 12 semaines mené auprès de patients atteints de schizophrénie qui ont reçu 25 mg ou 50 mg, l'incidence de patients ayant interrompu leur traitement en raison d'un événement indésirable a été plus faible avec RISPERDAL CONSTA® (11 %; 22/202 patients) qu'avec le placebo (13 %; 13/98 patients). Les événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été d'ordre psychiatrique (17 % vs 11 % avec le placebo) : principalement psychose, hallucinations, agitation, tentative de suicide et anxiété, et d'ordre neurologique (1,4 % vs 1 % avec le placebo) : principalement hyperkinésie. Aucun événement indésirable entraînant l'interruption du traitement n'était inattendu ou considéré comme étant cliniquement lié à RISPERDAL CONSTA®.

#### Événements indésirables fréquemment observés lors de l'essai clinique contrôlé

Le [Tableau 1.1](#) énumère les événements indésirables survenus avec une incidence de 2 % ou plus et au moins aussi fréquents chez les patients schizophrènes traités avec 25 mg ou 50 mg de RISPERDAL CONSTA® que chez les patients traités par placebo au cours de l'essai contrôlé de 12 semaines. Ce tableau indique, dans chacun des groupes traités, le pourcentage des patients qui ont spontanément signalé au moins une occurrence d'un événement au cours du traitement à double insu. Durant la semaine de préinclusion, tous les patients ont fait l'objet d'un ajustement posologique jusqu'à une dose de 4 mg de rispéridone orale. Les patients auxquels on administrait RISPERDAL CONSTA® ont reçu de la rispéridone orale (à raison de 2 mg pour les patients du groupe 25 mg et de 4 mg pour les patients du groupe 50 mg) durant les trois semaines suivant la première injection afin de maintenir des taux thérapeutiques durant la période précédant la phase de libération principale de la rispéridone injectée. Des comprimés placebo étaient donnés aux patients qui recevaient des injections de placebo.

#### Événements indésirables graves

Au cours de l'essai contrôlé par placebo de 12 semaines, les événements indésirables graves le plus fréquemment signalés chez les patients schizophrènes durant la période à double insu ont été psychose, hallucinations, agitation, tentative de suicide et anxiété. Aucun événement indésirable grave n'était inattendu ou considéré comme étant cliniquement lié à RISPERDAL CONSTA®.

**Tableau 1.1 : Événements indésirables survenus en cours de traitement, signalés chez  $\geq 2$  % des patients atteints de schizophrénie traités par RISPERDAL CONSTA® à une incidence supérieure ou égale à celle du placebo lors d'un essai clinique de 12 semaines contrôlé par placebo à double insu**

Classe de systèmes-organes (OMS) / Terme préférentiel	Pourcentage de patients signalant un événement		
	Placebo (n = 98)	RISPERDAL CONSTA® 25 mg (n = 99)	50 mg (n = 103)
<b>Psychiatrique</b>			
Insomnie	14	16	13
Hallucinations	5	7	6
Somnolence	3	5	6
Tentative de suicide	3	1	4
Pensée anormale	2	0	3
Activité onirique anormale	0	2	0
<b>Systèmes nerveux central et périphérique</b>			
Céphalées	12	15	22
Étourdissements	6	8	11
Akathisie	4	2	9
Parkinsonisme <sup>a</sup>	3	4	10
Tremblements	0	0	3
Hypoesthésie	0	2	0
<b>Système gastro-intestinal</b>			
Dyspepsie	2	7	7
Constipation	1	5	7
Bouche sèche	1	0	7
Douleur dentaire	0	1	3
Salivation augmentée	1	6	2
Trouble dentaire	0	4	2
Diarrhée	3	5	1
<b>Organisme entier</b>			
Fatigue	0	3	7
Douleur	4	10	3
Œdèmes périphériques	1	2	3
Douleur dans les jambes	1	4	1
Fièvre	0	2	1
Syncope	0	2	0
<b>Respiratoire</b>			
Rhinite	8	14	4
Toux	4	5	2
Sinusite	0	3	1
Infection des voies respiratoires supérieures	1	2	0
<b>Métabolisme et nutrition</b>			
Gain pondéral	2	5	4
Perte pondérale	1	4	1

Classe de systèmes-organes (OMS) / Terme préférentiel	Pourcentage de patients signalant un événement		
	Placebo (n = 98)	RISPERDAL CONSTA® 25 mg (n = 99)	50 mg (n = 103)
<b>Cardiovasculaire</b>			
Hypertension	2	3	3
<b>Oreille et labyrinthe</b>			
Trouble de l'oreille (NSA) <sup>b</sup>	0	0	3
<b>Vision</b>			
Vision anormale	0	2	3
<b>Peau et annexes cutanées</b>			
Acné	0	2	2
Peau sèche	0	2	0
<b>Musculosquelettique</b>			
Myalgie	1	4	2

<sup>a</sup> Inclut les événements indésirables tels que bradykinésie, troubles extrapyramidaux ou hypokinésie.

<sup>b</sup> Non spécifié ailleurs

### Effets indésirables au cours d'un traitement à long terme

L'innocuité à long terme de RISPERDAL CONSTA® a été évaluée au cours d'un essai ouvert mené auprès de 615 patients atteints de schizophrénie traités avec 25 mg, 50 mg ou 75 mg de RISPERDAL CONSTA® durant une période pouvant aller jusqu'à un an. Au total, 400 patients ont poursuivi l'essai jusqu'à son terme. Les événements indésirables le plus fréquemment rapportés (> 10 %), tous groupes traités confondus, étaient l'anxiété, la psychose, l'insomnie, la dépression, les céphalées, l'hyperkinésie et la rhinite.

### Trouble bipolaire

Des données sur l'innocuité sont disponibles en provenance d'un essai clinique ayant évalué l'efficacité et l'innocuité de RISPERDAL CONSTA® en monothérapie comme traitement d'entretien chez des patients atteints d'un trouble bipolaire de type I. Les patients ayant répondu aux critères définissant une réponse stable au traitement par RISPERDAL CONSTA® pendant une période ouverte de stabilisation de 26 semaines ont été randomisés dans une période contrôlée par placebo à double insu de 24 mois pour recevoir RISPERDAL CONSTA® (n = 154) ou un placebo (n = 149) en monothérapie. La majorité des patients ont reçu une dose de 25 mg de RISPERDAL CONSTA® (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Des données sur l'innocuité proviennent aussi d'un essai clinique ayant évalué l'efficacité et l'innocuité de RISPERDAL CONSTA® comme traitement d'entretien adjuvant chez des patients atteints d'un trouble bipolaire. Dans cette étude, les patients ayant répondu aux critères définissant une rémission stable après un traitement ouvert de 16 semaines par RISPERDAL CONSTA® accompagné de leur traitement habituel (thymorégulateurs, antidépresseurs et/ou anxiolytiques) ont été randomisés pour recevoir RISPERDAL CONSTA® ou un placebo comme traitement adjuvant de leur traitement habituel pendant une période allant jusqu'à 52 semaines. RISPERDAL CONSTA® n'est pas indiqué comme traitement d'entretien adjuvant du trouble bipolaire.

Les événements indésirables survenant pendant le traitement à l'étude ont été obtenus par interrogation générale et consignés par les investigateurs cliniques en utilisant leur propre terminologie. Par conséquent, pour obtenir une estimation significative de la proportion de patients ayant présenté des événements indésirables, ces derniers ont été regroupés en

catégories normalisées basées sur la terminologie MedDRA.

### **Monothérapie**

#### Événements indésirables associés à l'arrêt du traitement

Dans l'essai de 24 mois contrôlé par placebo à double insu visant à évaluer RISPERDAL CONSTA® en monothérapie comme traitement d'entretien chez des patients atteints d'un trouble bipolaire de type I ayant suivi le protocole de l'étude, on ne consignait pas un événement indésirable comme raison de l'abandon de l'étude lorsqu'il s'agissait d'un événement indésirable de nature thymique en association avec une rechute. Un patient du groupe traité par RISPERDAL CONSTA® (0,6 %) a présenté un événement indésirable, une hyperglycémie, qui l'a incité à abandonner l'étude et qui n'était pas associé à une rechute. Les 33 patients du groupe sous placebo (22 %) et les 15 patients du groupe traité par RISPERDAL CONSTA® (9,7 %) ayant abandonné le traitement à double insu en raison d'une rechute ont présenté des événements indésirables ayant entraîné leur retrait permanent. Pour la majorité des patients des deux groupes de traitement, ces événements indésirables étaient de nature psychiatrique. La dépression a été le seul événement indésirable psychiatrique associé à l'abandon d'un plus grand nombre de patients en rechute dans le groupe sous RISPERDAL CONSTA® que dans le groupe sous placebo (5 % avec RISPERDAL CONSTA® par rapport à 2 % avec le placebo).

#### Événements indésirables fréquemment observés lors de l'essai clinique contrôlé

Le [Tableau 1.2](#) présente les événements indésirables survenus à une incidence de 2 % ou plus et au moins aussi fréquents chez les patients atteints d'un trouble bipolaire et traités par RISPERDAL CONSTA® que chez ceux ayant reçu un placebo pendant la période de 24 mois de traitement à double insu dans l'essai visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de RISPERDAL CONSTA® en monothérapie comme traitement d'entretien chez des patients atteints d'un trouble bipolaire de type I.

**Tableau 1.2 : Événements indésirables survenus en cours de traitement signalés chez ≥ 2 % des patients atteints d'un trouble bipolaire de type I et traités par RISPERDAL CONSTA® en monothérapie, à une incidence supérieure ou égale à celle du placebo, lors d'un essai de 24 mois contrôlé par placebo à double insu**

Classe de systèmes-organes (MedDRA) / Terme extrait du dictionnaire	Pourcentage de patients signalant un événement	
	Placebo (n = 149)	RISPERDAL CONSTA® (n = 154)
<b>Affections psychiatriques</b>		
Insomnie	6	8
Dépression	2	6
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalées	7	7
Étourdissements	1	3
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	3	4
Infection virale	1	2
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Fatigue	3	4

Classe de systèmes-organes (MedDRA) / Terme extrait du dictionnaire	Pourcentage de patients signalant un événement	
	Placebo (n = 149)	RISPERDAL CONSTA® (n = 154)
Asthénie	1	2
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Diarrhée	1	2
Nausées	1	2
<b>Investigations</b>		
Gain pondéral	1	5
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Dorsalgie	3	3
<b>Affections vasculaires</b>		
Hypertension	1	3

#### Événements indésirables graves

Dans l'essai contrôlé par placebo de 24 mois sur la monothérapie, les événements indésirables graves le plus fréquemment signalés dans le groupe traité par RISPERDAL CONSTA® durant la période à double insu ont été les troubles psychiatriques : dépression (3 % avec RISPERDAL CONSTA® vs 1 % avec le placebo), trouble bipolaire de type I (2 % avec RISPERDAL CONSTA® vs 6 % avec le placebo) et épisodes maniaques (2 % avec RISPERDAL CONSTA® vs 7 % avec le placebo).

#### **Traitement adjuvant**

##### Événements indésirables associés à l'arrêt du traitement

Lors de la phase de 52 semaines à double insu de l'essai contrôlé par placebo au cours duquel RISPERDAL CONSTA® a été administré comme traitement adjuvant à des patients atteints d'un trouble bipolaire, accompagné de leur traitement habituel, environ 4 % (3/72) des patients traités par RISPERDAL CONSTA® ont abandonné l'essai en raison d'un événement indésirable, comparativement à 1,5 % (1/67) chez les patients ayant reçu un placebo. Les événements indésirables ayant entraîné l'abandon de l'essai, survenus plus souvent dans le groupe sous RISPERDAL CONSTA®, ont été l'hypokinésie, la dyskinésie tardive et la cardiopathie hypertensive (1,4 %, un patient par événement).

##### Événements indésirables fréquemment observés lors de l'essai clinique contrôlé

Le [Tableau 1.3](#) présente les événements indésirables survenus à une incidence de 2 % ou plus, et au moins aussi fréquents chez les patients atteints d'un trouble bipolaire et traités par RISPERDAL CONSTA® que chez ceux ayant reçu un placebo lors de l'essai de 52 semaines au cours duquel RISPERDAL CONSTA® a été administré comme traitement adjuvant à des patients atteints d'un trouble bipolaire, accompagné de leurs traitements habituels. RISPERDAL CONSTA® n'est pas indiqué comme traitement d'entretien adjuvant dans le trouble bipolaire.

**Tableau 1.3 : Événements indésirables survenus en cours de traitement signalés chez  $\geq 2$  % des patients atteints d'un trouble bipolaire et traités par RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, à une incidence supérieure ou égale à celle du placebo, comme traitement adjuvant lors d'un essai de 52 semaines contrôlé par placebo à double insu**

Classe de systèmes-organes (MedDRA) / Terme extrait du dictionnaire	Pourcentage de patients signalant un événement	
	Placebo (n = 67)	RISPERDAL CONSTA <sup>®</sup> (n = 72)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Tremblements	16	24
Parkinsonisme <sup>a</sup>	6	15
Akathisie	6	6
Dyskinésie <sup>b</sup>	3	6
Sédation	0	6
Atteinte de la mémoire	3	4
Perturbation de l'attention	0	4
<b>Affections psychiatriques</b>		
Irritabilité	3	3
Trouble du sommeil	3	3
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	3	4
Raideur musculosquelettique	0	3
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Démarche anormale	0	4
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	3	6
Rhinopharyngite	3	3
Infection urinaire	2	3
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Diminution de l'appétit	2	6
Augmentation de l'appétit	0	4
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Selles non moulées	2	4
Ptyalisme	3	3
<b>Investigations</b>		
Gain pondéral	2	7
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		
Aménorrhée	2	4
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Toux	2	4
Dyspnée d'effort	0	3
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Alopécie	0	3
<b>Affections oculaires</b>		
Baisse de l'acuité visuelle	0	3

### Affections vasculaires

Hypotension orthostatique	0	3
---------------------------	---	---

<sup>a</sup> Le parkinsonisme comprend la rigidité musculaire, l'hypokinésie, le phénomène de la roue dentée et la bradykinésie.

<sup>b</sup> La dyskinésie comprend les contractions fasciculaires et la dyskinésie.

### Événements indésirables graves

Dans l'essai de 52 semaines contrôlé par placebo sur le traitement adjuvant, l'événement indésirable grave le plus fréquemment signalé dans le groupe traité par RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> durant la période à double insu était la manie (4 % avec RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> vs 6 % avec le placebo).

### **Événements indésirables observés avec toutes les indications**

#### **Symptômes extrapyramidaux**

##### Schizophrénie

Au cours de l'essai contrôlé par placebo d'une durée de 12 semaines comparant trois doses de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> (25 mg, 50 mg et 75 mg) au placebo, deux méthodes ont été utilisées pour évaluer les symptômes extrapyramidaux (SEP) : 1) l'incidence des rapports spontanés de SEP et 2) la variation entre la valeur de départ et la valeur de fin d'étude du score total (somme des scores des sous-échelles pour le parkinsonisme, la dystonie et la dyskinésie) de l'échelle ESRS (*Extrapyramidal Symptom Rating Scale*).

Comme le montre le [Tableau 1.1](#), l'incidence globale d'événements indésirables impliquant des SEP (akathisie, dystonie, parkinsonisme et tremblements) chez les patients traités avec 25 mg de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> était comparable à celle observée chez les patients recevant le placebo. L'incidence des événements indésirables impliquant des SEP était plus élevée chez les patients traités avec 50 mg de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>.

La variation médiane du score ESRS total entre la valeur de départ et la valeur de fin d'étude n'a montré aucune aggravation chez les patients traités par RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> par rapport aux patients recevant le placebo : 0 (groupe placebo), - 1 (groupe 25 mg, score significativement moins élevé que le score du groupe placebo) et 0 (groupe 50 mg).

##### Trouble bipolaire

Dans le cadre de l'étude sur la monothérapie, on n'a observé aucune variation d'importance clinique du score total moyen à l'échelle ESRS entre le début et la fin de l'étude, quelle que soit la phase prise en considération. De même, au cours de l'étude sur le traitement adjuvant, il n'y a eu aucune variation significative entre le début et la fin de l'étude pour ce qui était des symptômes dyskinésiques mesurés à l'aide de l'échelle AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale* [échelle des mouvements involontaires anormaux]), des symptômes d'akathisie (échelle d'akathisie de Barnes) ou des symptômes du parkinsonisme (échelle d'évaluation Simpson-Angus), quelle que soit la phase prise en considération. Comme le montre le [Tableau 1.3](#), une incidence accrue d'événements indésirables liés aux SEP, principalement des tremblements, a été observée lors de l'étude sur le traitement adjuvant.

#### **Modifications des signes vitaux**

Une hypotension (y compris hypotension orthostatique) et une tachycardie ont été observées après l'administration de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>. Dans l'essai contrôlé par placebo mené auprès de patients atteints de schizophrénie, l'hypotension orthostatique a été observée chez 2 % des patients ayant reçu 25 mg ou 50 mg de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

### **Modifications du poids**

Au cours de l'essai contrôlé par placebo d'une durée de 12 semaines, 9 % des patients atteints de schizophrénie et traités par RISPERDAL CONSTA® (25 mg ou 50 mg), par rapport à 6 % des patients du groupe placebo, ont présenté à la fin de l'étude un gain > 7 % du poids corporel.

Pendant la période de 24 mois contrôlée par placebo à double insu de l'essai visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de RISPERDAL CONSTA® en monothérapie comme traitement d'entretien du trouble bipolaire de type I, 11,6 % des patients traités par RISPERDAL CONSTA® par rapport à 2,8 % de ceux ayant reçu un placebo ont présenté un gain > 7 % du poids corporel à la fin de l'étude (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme**).

### **Modifications de l'ECG**

Au cours de l'essai contrôlé par placebo de 12 semaines mené auprès de patients atteints de schizophrénie, aucune différence statistiquement significative n'a été relevée durant le traitement par RISPERDAL CONSTA® quant à l'intervalle QTc (en faisant intervenir la correction de Fridericia et des coefficients correcteurs linéaires) par rapport au groupe placebo (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Intervalle QT**).

On a analysé les électrocardiogrammes de 227 patients pendant la période de 24 mois contrôlée par placebo à double insu d'un essai visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de RISPERDAL CONSTA® en monothérapie comme traitement d'entretien du trouble bipolaire de type I. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée par rapport au placebo en ce qui concerne l'intervalle QTc (en faisant intervenir la correction de Fridericia et des coefficients correcteurs linéaires) au cours du traitement par RISPERDAL CONSTA® (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Intervalle QT**).

### **Évaluation de la douleur et réactions locales au point d'injection**

#### Le muscle fessier

L'intensité moyenne de la douleur de l'injection rapportée par des patients atteints de schizophrénie utilisant une échelle visuelle analogique (où 0 = aucune douleur et 100 = douleur insupportable) a diminué dans tous les groupes de traitement entre la première et la dernière injection (placebo : 16,7 à 12,6; groupe 25 mg : 12,0 à 9,0; groupe 50 mg : 18,2 à 11,8). Après la sixième injection (semaine 10), les évaluations des investigateurs ont indiqué que 1 % des patients traités par 25 mg ou 50 mg de RISPERDAL CONSTA® avaient présenté une rougeur, une enflure ou une induration au point d'injection.

#### Le muscle deltoïde

Dans une étude indépendante, menée afin d'observer la tolérabilité locale au point d'injection, RISPERDAL CONSTA® a été administré toutes les deux semaines dans le deltoïde sur une période de huit semaines (les patients ont reçu jusqu'à deux injections dans chaque bras en alternant les injections d'un bras à l'autre). Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une réaction ou d'une douleur locale au point d'injection. Les évaluations de l'investigateur clinique ont indiqué que seulement une légère rougeur, une enflure ou une induration a été observée au point d'injection deux heures après l'injection dans le muscle deltoïde chez les sujets qui ont reçu RISPERDAL CONSTA® à 37,5 mg ou à 50 mg. Toutes les évaluations sont revenues aux valeurs de départ au moment de l'examen avant l'administration de l'injection suivante, deux semaines plus tard. Aucune réaction modérée ou grave n'a été observée chez les sujets.

La tolérabilité d'injections répétées de RISPERDAL CONSTA® dans le muscle deltoïde pendant plus de huit semaines n'a pas été étudiée de manière systématique.

### **Hyperprolactinémie**

RISPERDAL CONSTA® a élevé les concentrations plasmatiques de prolactine. Les manifestations possibles liées à une élévation des taux de prolactine sont : lactation non puerpérale, aménorrhée, troubles de la fonction sexuelle, absence d'éjaculation, diminution de la libido et impuissance.

### **Autres événements indésirables**

Comme avec d'autres antipsychotiques, quelques cas d'intoxication hydrique, causée soit par la polydipsie, soit par le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, ont été rapportés pendant le traitement par la rispéridone.

### **Effets indésirables signalés avec la palipéridone et la rispéridone orale**

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Par conséquent, les profils d'effets indésirables associés aux préparations orales et injectables de la palipéridone sont similaires, ainsi qu'à celui de la rispéridone. En plus des effets indésirables susmentionnés, les effets indésirables indiqués ci-après, classés en utilisant les termes préférentiels de MedDRA, ont été observés avec l'utilisation de la palipéridone et/ou de la rispéridone et sont susceptibles de se produire à la fois avec la préparation orale et la préparation injectable de la rispéridone.

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : augmentation du taux d'éosinophiles, diminution du taux d'hématocrite, neutropénie, diminution de la numération leucocytaire

**Affections cardiaques** : bloc auriculoventriculaire, syndrome de tachycardie en posture orthostatique, arythmie sinusale

**Affections de l'oreille et du labyrinthe** : acouphènes

**Affections endocriniennes** : glycosurie

**Affections oculaires** : sécheresse oculaire, anomalie des mouvements oculaires, révulsion oculaire, présence de croûtes sur le bord des paupières, glaucome, larmoiement augmenté, hyperémie oculaire

**Affections gastro-intestinales** : chéilite, dysphagie, incontinence fécale, fécalome, flatulence, gastroentérite, occlusion intestinale, langue gonflée

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : diminution de la température corporelle, augmentation de la température corporelle, frissons, inconfort, syndrome de sevrage médicamenteux, œdème du visage, induration, malaise, froideur dans les extrémités, soif

**Affections hépatobiliaires** : élévation des taux de transaminases

**Infections et infestations** : acarodermatite, bronchite, cellulite, cystite, infection oculaire, infection localisée, infection des voies respiratoires, abcès sous-cutané, amygdalite, infection virale

**Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : chute, douleur liée à la procédure

**Affections du système immunitaire** : réaction anaphylactique

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : cholestérolémie augmentée, triglycéridémie augmentée, hyperinsulinémie, polydypsie

**Affections musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os** : élévation de la créatine phosphokinase sanguine, enflure des articulations, cervicalgie, posture anormale, rhabdomyolyse

**Affections du système nerveux** : trouble de l'équilibre, accident vasculaire cérébral, trouble cérébrovasculaire, convulsions (y compris les crises de grand mal), coordination anormale, baisse du niveau de conscience, coma diabétique, dystonie (y compris blépharospasmes, spasmes cervicaux, emprostotonos, spasmes faciaux, hypertonie, laryngospasmes, contraction involontaire des muscles, myotonie, oculogyre, opisthotonos, spasmes oropharyngés, pleurothotonos, rire sardonique, tétanie, paralysie de la langue, spasmes de la langue, torticolis, trismus), titubation de la tête, perte de conscience, syndrome malin des neuroleptiques, hyperactivité psychomotrice, aucune réaction aux stimuli

**Affections psychiatriques** : anorgasmie, affectivité diminuée

**Affections du rein et des voies urinaires** : dysurie, pollakiurie

**Affections des organes de reproduction et du sein** : écoulement mammaire, engorgement mammaire, accroissement mammaire, gynécomastie, trouble menstruel (y compris règles irrégulières, oligoménorrhée), menstruation retardée, dysfonction sexuelle, pertes vaginales

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : dysphonie, hyperventilation, pneumonie d'aspiration, congestion pulmonaire, râles, trouble respiratoire, congestion des voies respiratoires

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption d'origine médicamenteuse, eczéma, érythème, hyperkératose, décoloration de la peau, lésion cutanée, urticaire

## **8.2 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques ( $\leq 1\%$ )**

### **Schizophrénie**

Au cours de l'évaluation de précommercialisation, RISPERDAL CONSTA® a été administré à 1 499 patients lors d'études à doses multiples. Les conditions et la durée d'exposition à RISPERDAL CONSTA® ont varié considérablement entre les études, comprenant (avec chevauchement de catégories) : études ouvertes et à double insu, études contrôlées et non contrôlées, études auprès de patients hospitalisés et de patients externes, études à dose fixe et avec ajustements posologiques et études d'exposition à court et à long termes. Durant toutes ces études, les incidents indésirables associés à cette exposition ont été obtenus sous forme de rapports spontanés, consignés par les investigateurs cliniques qui utilisaient une terminologie de leur propre choix. Par conséquent, il n'est pas possible de fournir une estimation valable de la proportion de patients ayant été confrontés à des événements indésirables sans regrouper au préalable les événements de type similaire en un nombre plus petit de catégories d'événements standardisés.

Dans les énumérations qui vont suivre, les événements indésirables rapportés de manière spontanée ont été classés en utilisant les termes préférentiels de l'OMS. Les fréquences mentionnées représentent par conséquent la proportion de patients (parmi les 1 499 sujets

exposés à des doses multiples de RISPERDAL CONSTA®) ayant été affectés au moins une fois par un événement du type cité pendant qu'ils recevaient RISPERDAL CONSTA®. Tous les événements rapportés ont été inclus à l'exception de ceux déjà énumérés dans le [Tableau 1.1](#), de ceux pour lesquels une cause médicamenteuse était très peu probable, de ceux rapportés en termes trop vagues pour être interprétables et de ceux rapportés seulement une fois et qui ne présentaient pas de danger substantiel pour le pronostic vital des patients. Il est important de souligner que, bien que les événements rapportés soient survenus au cours d'un traitement par RISPERDAL CONSTA®, ils n'étaient pas nécessairement attribuables à ce médicament.

Les événements ci-dessous sont classés par système organique et énumérés selon une fréquence décroissante. Ce classement correspond aux définitions suivantes : les événements indésirables fréquents sont ceux qui surviennent chez au moins 1 patient sur 100 (seuls les événements n'ayant pas été déjà cités dans le tableau relatif à l'essai contrôlé par placebo apparaissent dans cette liste); les événements indésirables peu fréquents sont ceux qui surviennent chez 1/100 à 1/1 000 patients et les événements rares sont ceux qui surviennent chez moins de 1 patient sur 1 000.

**Anomalies au site d'administration** : *Fréquents* : douleur au point d'injection. *Peu fréquents* : réaction au point d'injection.

**Ensemble de l'organisme – Troubles généraux** : *Fréquents* : dorsalgie, douleur thoracique, asthénie, œdème. *Peu fréquents* : malaise, suffocation, hypersensibilité.

**Affections cardiovasculaires** : *Fréquents* : hypotension. *Peu fréquents* : hypotension orthostatique.

**Affections des systèmes nerveux central et périphérique** : *Fréquents* : hypertonie, dystonie. *Peu fréquents* : dyskinésie, vertige, crampes aux jambes, dyskinésie tardive<sup>a</sup>, contractions musculaires involontaires, paresthésie, démarche anormale, bradykinésie, convulsions, hypokinésie, ataxie, incontinence fécale, crise oculogyre, tétanie, apraxie, démence, migraine. *Rares* : syndrome malin des neuroleptiques.

<sup>a</sup> La base de données intégrée des études à doses multiples (1 499 patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif) comprend neuf patients (0,6 %) traités par RISPERDAL CONSTA® (toutes doses réunies) qui ont présenté un événement indésirable à type de dyskinésie tardive.

**Affections endocriniennes** : *Peu fréquents* : hyperprolactinémie, gynécomastie, hypothyroïdie.

**Affections gastro-intestinales** : *Fréquents* : nausées, vomissements, douleur abdominale. *Peu fréquents* : gastrite, reflux gastro-œsophagien, flatulence, hémorroïdes, méléna, dysphagie, hémorragie rectale, stomatite, colite, ulcère gastrique, gingivite, syndrome du côlon irritable, stomatite ulcéraire.

**Affections de l'oreille et du labyrinthe** : *Peu fréquents* : otalgie, surdité, audition diminuée.

**Troubles du rythme et de la fréquence cardiaques** : *Fréquents* : tachycardie, électrocardiogramme anormal. *Peu fréquents* : bradycardie, bloc auriculoventriculaire, palpitations, bloc de branche, anomalie de la conduction cardiaque, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme. *Rares* : inversion de l'onde T.

**Troubles hépatiques et hépatobiliaires** : *Fréquents* : enzymes hépatiques élevées. *Peu fréquents* : hépatomégalie, SGPT augmentée. *Rares* : bilirubinémie, GGT augmentée, hépatite,

lésion hépatocellulaire, ictère, stéatose hépatique, SGOT augmentée.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : *Peu fréquents* : hyperuricémie, hyperglycémie, hyperlipémie, hypokaliémie, glycosurie, hypercholestérolémie, obésité, déshydratation, diabète sucré, hyponatrémie.

**Affections musculosquelettiques** : *Fréquents* : arthralgie, douleur osseuse. *Peu fréquents* : torticolis, arthrose, faiblesse musculaire, tendinite, arthrite, arthropathie.

**Affections myocardiques, endocardiques, péricardiques et valvulaires** : *Peu fréquents* : ischémie myocardique, angine de poitrine, infarctus du myocarde.

**Anomalies des plaquettes, du saignement et de la coagulation** : *Peu fréquents* : purpura, épistaxis. *Rares* : embolie pulmonaire, hématome, thrombopénie.

**Affections psychiatriques** : *Fréquentes* : anxiété, psychose, dépression, agitation, nervosité, réaction paranoïde, idées délirantes, apathie. *Peu fréquentes* : anorexie, capacité de concentration altérée, impuissance, labilité émotionnelle, réaction maniaque, diminution de la libido, appétit augmenté, amnésie, confusion mentale, euphorie, dépersonnalisation, paronirrie, délire, dépression psychotique.

**Anomalies des érythrocytes** : *Fréquents* : anémie.

**Troubles des organes féminins de la reproduction** : *Fréquents* : aménorrhée. *Peu fréquents* : lactation non puerpérale, vaginite, dysménorrhée, douleur mammaire, leucorrhée.

**Troubles des organes masculins de la reproduction** : *Peu fréquents* : anéjaculation.

**Troubles des mécanismes de résistance** : *Peu fréquents* : abcès, infection.

**Affections respiratoires** : *Fréquents* : dyspnée. *Peu fréquents* : pneumonie, stridor, hémoptysie. *Rares* : œdème pulmonaire.

**Affections de la peau et des annexes cutanées** : *Fréquents* : éruption. *Peu fréquents* : eczéma, prurit, éruption érythémateuse, dermatite, alopecie, séborrhée, réaction de photosensibilité, sudation augmentée.

**Affections des voies urinaires** : *Fréquents* : incontinence urinaire. *Peu fréquents* : hématurie, mictions fréquentes, douleur rénale, rétention urinaire.

**Affections vasculaires (extracardiaques)** : *Peu fréquents* : phlébite. *Rares* : claudication intermittente, bouffées vasomotrices, thrombophlébite.

**Affections oculaires** : *Peu fréquents* : conjonctivite, douleur oculaire, trouble de l'accommodation, photophobie.

**Anomalies des leucocytes et du système immunitaire** : *Peu fréquents* : lymphadénopathie, leucopénie, lymphadénopathie cervicale. *Rares* : granulocytopénie, leucocytose, lymphopénie.

## **Trouble bipolaire**

### ***Monothérapie***

Tous les événements survenus dans le groupe traité par RISPERDAL CONSTA® pendant la

période à double insu de l'essai sur la monothérapie ayant été signalés au moins aussi fréquemment dans le groupe sous placebo sont énumérés ci-dessous, à l'exception de ceux déjà indiqués dans le [Tableau 1.2](#).

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie, lymphadénite.

**Affections cardiaques** : bloc de branche droit, ischémie myocardique.

**Affections de l'oreille et du labyrinthe** : otalgie.

**Affections oculaires** : conjonctivite, troubles visuels.

**Affections gastro-intestinales** : douleur abdominale, constipation, bouche sèche, ulcère duodéal, gastrite, saignement gingival, hémorroïdes, ulcération buccale, ptyalisme, perte de dents, vomissements.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : pyrexie, sensation de froid, douleur, soif.

**Affections du système immunitaire** : hypersensibilité.

**Infections et infestations** : bronchite, verrues anogénitales, bactériurie, infection de l'oreille, infection fongique, furoncle, gastro-entérite virale, grippe, onychomycose, infection à virus du papillome humain, paronychie, pharyngite streptococcique, sinusite, infection aux teignes, infection urinaire, infection virale des voies respiratoires supérieures.

**Investigations** : intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme, onde T anormale à l'électrocardiogramme, alanine-aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : appétit diminué, déshydratation, hyperglycémie, anorexie, diabète sucré, hypertriglycéridémie, appétit augmenté, obésité, diabète sucré de type 2.

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : douleur musculosquelettique, myalgie.

**Affections du système nerveux** : akathisie, dyskinésie, parkinsonisme, hypoesthésie, radiculite, sédation, céphalée d'origine sinusienne, somnolence, tremblement.

**Affections psychiatriques** : humeur dépressive, diminution de la libido, pharmacodépendance.

**Affections du rein et des voies urinaires** : incontinence d'effort.

**Affection des organes de reproduction et du sein** : dysérection, dysfonction sexuelle, trouble de l'éjaculation.

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux, congestion nasale, polypes nasaux, douleur pharyngolaryngée, congestion sinusienne.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : dermatite, eczéma de contact.

### **Traitement adjuvant**

Tous les événements survenus dans le groupe sous RISPERDAL CONSTA® pendant la période à double insu de l'essai sur le traitement adjuvant ayant été signalés au moins aussi fréquemment dans le groupe sous placebo sont énumérés ci-dessous, à l'exception de ceux déjà indiqués dans le [Tableau 1.3](#).

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : douleur thoracique, malaise, douleur.

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie.

**Affections cardiaques** : maladie cardiaque hypertensive.

**Affections endocriniennes** : hypothyroïdie.

**Affections oculaires** : cataracte.

**Affections gastro-intestinales** : hémorragie hémorroïdale, hémorroïdes, odeur d'haleine, trouble de la langue.

**Infections et infestations** : infection fongique, furoncle, pneumonie, sinusite, tuberculose.

**Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : ampoules.

**Investigations** : réflexe cornéen diminué, analyse d'urine anormale.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : anorexie, hyperlipidémie.

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : douleur d'un membre, anomalie posturale.

**Affections du système nerveux** : phénomène de la roue dentée, écoulement de bave, névrite, dyskinésie tardive.

**Affections psychiatriques** : anxiété, diminution de la libido, insomnie de milieu de nuit, attaque de panique, tentative de suicide.

**Affections du rein et des voies urinaires** : énurésie.

**Affections des organes de reproduction et du sein** : ménorragie, trouble menstruel.

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : dyspnée.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : pelade, sécheresse cutanée, œdème de la face, douleur de peau, dermite séborrhéique.

**Affections vasculaires** : hypotension.

### **8.3 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives**

Le pourcentage de patients traités avec RISPERDAL CONSTA® ayant présenté des

modifications potentiellement importantes au niveau des analyses courantes de chimie sérique, d'hématologie ou d'urine était similaire ou moins élevé par rapport au pourcentage des patients du groupe placebo. De plus, aucun patient n'a interrompu le traitement à cause de modifications des paramètres de chimie sérique, hématologiques ou urinaires.

Dans une étude sur la rispéridone orale 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.

#### **8.4 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**

Les événements indésirables nouvellement identifiés lors de la surveillance après commercialisation de la rispéridone sont énumérés au [Tableau 1.4](#). Les EIM sont présentés par catégories de fréquence basées sur des taux de déclaration spontanée selon le système suivant :

Très fréquents	$\geq 1/10$
Fréquents	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquents	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rares	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Très rares	$< 1/10\ 000$ , y compris des rapports isolés
Fréquence inconnue	Les données disponibles ne permettent pas de faire une estimation.

<b>Tableau 1.4 Effets indésirables médicamenteux (EIM) identifiés lors de la surveillance postcommercialisation de la rispéridone, par catégories de fréquence estimée à partir des déclarations spontanées</b>	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
<i>Très rare</i>	Thrombocytopénie
<b>Affections endocriniennes</b>	
<i>Très rare</i>	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
<i>Très rares</i>	Diabète sucré, acidocétose diabétique, hypoglycémie, intoxication hydrique
<b>Troubles psychiatriques</b>	
<i>Très rares</i>	Catatonie, manie
<b>Affections du système nerveux</b>	
<i>Très rare</i>	Dysgueusie
<b>Troubles du système immunitaire</b>	
<i>Rare</i>	Hypersensibilité (y compris de très rares épisodes d'angio-œdème, d'anaphylaxie et de choc anaphylactique)
<b>Affections oculaires</b>	
<i>Très rare</i>	Syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire)
<b>Affections cardiaques</b>	
<i>Très rare</i>	Fibrillation auriculaire
<b>Affections vasculaires</b>	
<i>Très rare</i>	Thrombose veineuse profonde
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
<i>Très rare</i>	Syndrome d'apnée du sommeil
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
<i>Très rares</i>	Pancréatite, iléus
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
<i>Très rares</i>	Alopécie, angio-œdème, syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
<i>Très rare</i>	Priapisme
<b>Troubles généraux</b>	
<i>Très rare</i>	Hypothermie

De plus, les événements indésirables signalés pendant le traitement par la rispéridone depuis sa commercialisation, événements associés dans le temps au traitement par la rispéridone, sont entre autres : agitation, manifestations cutanées d'allergie, éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS), manifestations généralisées d'allergie, dont un cas de choc anaphylactique, apnée, adénome bénin de l'hypophyse et maladie de Parkinson aggravée. Des cas d'événements indésirables cérébrovasculaires, notamment des accidents vasculaires cérébraux et des accidents ischémiques transitoires, ont été signalés pendant le traitement par rispéridone (voir **MISES EN**

**GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées, Personnes âgées atteintes de démence, Événements indésirables cérébrovasculaires (EICV) chez les patients âgés atteints de démence**). Des cas d'hyperglycémie et d'exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés pendant le traitement par la rispéridone (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme**).

Comme avec d'autres neuroleptiques, des cas de mort subite ont été signalés pendant le traitement par la rispéridone. Dans la plupart des cas, les patients souffraient de maladie cardiovasculaire préexistante ou d'obésité morbide. À l'heure actuelle, on n'a pas établi de rapport avec la rispéridone.

Des cas d'occlusion de l'artère rétinienne ont été rapportés très rarement dans le cadre de la surveillance après commercialisation à la suite de l'injection de RISPERDAL CONSTA®. On doit injecter RISPERDAL CONSTA® dans le muscle fessier ou dans le muscle deltoïde en faisant attention de ne pas l'injecter par inadvertance dans un vaisseau sanguin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Des réactions au point d'injection ont été rapportées avec RISPERDAL CONSTA®. Parmi ces réactions, on peut citer : abcès au point d'injection, cellulite, kystes, hématomes, nécrose, nodules et ulcérations. Ces événements ont été signalés comme cas graves. Des cas isolés ont nécessité une intervention chirurgicale.

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 la rispéridone. Beaucoup de ces patients avaient une maladie cardiovasculaire préexistante, prenaient des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT en même temps que la rispéridone, avaient des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, avaient pris une surdose de rispéridone et/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, Système endocrinien et 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 avec la prise de rispéridone. Des cas de granulocytopenie et d'agranulocytose ont également été signalés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique**).

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

Les antipsychotiques atypiques, comme la rispéridone, ont été associés à des cas d'apnée du sommeil, avec ou sans gain de poids concomitant. RISPERDAL CONSTA® doit être prescrit avec prudence chez les patients ayant des antécédents ou étant à risque d'apnée du sommeil.

Des risques de somnambulisme et de troubles de l'alimentation liés au sommeil ont été associés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, dont RISPERDAL CONSTA®.

### **Hypersensibilité**

De très rares cas d'hypersensibilité grave (p. ex. anaphylaxie, angio-œdème, choc

anaphylactique) ont été signalés spontanément à la suite d'une injection de RISPERDAL CONSTA® chez certains patients. Les symptômes anaphylactiques comprennent éruption cutanée, urticaire, œdème périphérique, enflure de l'œil, de la langue et du visage, hyperhidrose, dyspnée et hypotension. On ignore combien de ces patients avaient précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale. Toutefois, des réactions de type anaphylactique sont survenues après injection de RISPERDAL CONSTA® chez des patients qui avaient précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Hypersensibilité** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions entre RISPERDAL CONSTA® (rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée) et d'autres médicaments co-administrés n'ont pas été évaluées de manière systématique. Les données sur les interactions médicamenteuses fournies dans cette section sont tirées d'études portant sur la rispéridone orale.

### 9.1 Aperçu

#### Médicaments à action centrale et alcool

Étant donné les effets primaires de RISPERDAL CONSTA® 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.

#### Lévodopa et agonistes dopaminergiques

RISPERDAL CONSTA® peut contrer les effets de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.

#### Médicaments à effets hypotensifs

En raison de son potentiel hypotensif, RISPERDAL CONSTA® peut intensifier les effets hypotensifs d'autres agents thérapeutiques.

Une hypotension cliniquement significative a été observée après la commercialisation avec l'utilisation concomitante de rispéridone et de médicaments antihypertenseurs.

#### Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit RISPERDAL CONSTA® avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

### 9.2 Interactions médicament-médicament

La rispéridone est principalement métabolisée par l'isoenzyme 2D6 et, de façon moins importante, par l'isoenzyme 3A4 du CYP. La rispéridone et son métabolite actif, la 9-hydroxy-rispéridone sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp). Les substances qui modifient l'activité du CYP2D6, ou les substances qui sont de puissants inhibiteurs ou inducteurs de l'activité du CYP3A4 et/ou de la P-gp, pourraient influencer la pharmacocinétique de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

#### Inhibiteurs puissants du CYP2D6

La co-administration de RISPERDAL CONSTA® et d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la rispéridone, mais aurait un

moindre effet sur les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active (rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone confondues). De fortes doses d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 pourrait entraîner une augmentation des concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone (p. ex. paroxétine, voir ci-dessous). Lors de l'instauration ou de l'arrêt de la co-administration de paroxétine ou d'un autre inhibiteur puissant du CYP2D6, surtout s'ils sont administrés à forte dose, avec RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, le médecin doit revoir la posologie de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>.

#### Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp

La co-administration de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp pourrait entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Lors de l'instauration ou de l'arrêt de la co-administration de l'itraconazole ou d'un autre inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp avec RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, le médecin doit revoir la posologie de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>.

#### Inducteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp

La co-administration de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> et d'un inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp pourrait entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Lors de l'instauration ou de l'arrêt de la co-administration de la carbamazépine ou d'un autre inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp avec RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, le médecin doit revoir la posologie de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>.

#### Médicaments à forte fixation protéique

Lorsque RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> est administré en concomitance avec des médicaments à forte fixation protéique, aucun des deux médicaments fixés aux protéines plasmatiques ne fait l'objet d'un délogement d'importance clinique.

Lors de l'administration concomitante d'un médicament, il faut consulter la monographie correspondante pour connaître les voies métaboliques et la possibilité de devoir ajuster la posologie.

#### Utilisation concomitante avec le furosémide

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour des renseignements sur la mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence recevant du furosémide en association avec de la rispéridone orale.

### **Effet d'autres médicaments sur le métabolisme de la rispéridone**

#### ***ISRS et antidépresseurs tricycliques***

##### Fluoxétine

La fluoxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, entraîne l'augmentation des concentrations plasmatiques de rispéridone, ainsi que ceux de rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone confondus, 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 rispéridone orale 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 la 9-hydroxy-rispéridone confondus.

##### Paroxétine

La paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, entraîne l'augmentation des concentrations plasmatiques de rispéridone mais, à des doses pouvant atteindre 20 mg/jour, elle augmente de façon moins importante les taux plasmatiques de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone

confondues. Cependant, des doses plus élevées de paroxétine pourraient entraîner l'augmentation des concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. 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 de quatre semaines en concomitance avec la paroxétine (n = 10). Après quatre semaines de traitement par la paroxétine, le total des concentrations de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone avait subi une augmentation significative de 45 % par rapport au départ.

Lorsqu'on instaure un traitement par la fluoxétine ou la paroxétine chez des sujets recevant RISPERDAL CONSTA® à la dose recommandée de 25 mg, il est conseillé de continuer le traitement avec la dose de 25 mg à moins que l'appréciation clinique n'exige une réduction de la dose de RISPERDAL CONSTA® à 12,5 mg ou l'interruption du traitement. Lorsqu'on commence l'administration de RISPERDAL CONSTA® chez des sujets recevant déjà la fluoxétine ou la paroxétine, une dose initiale de 12,5 mg peut être envisagée. L'efficacité de la dose à 12,5 mg n'a pas été étudiée dans le cadre d'essais cliniques (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques pourraient entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques de rispéridone, mais pas les concentrations de la fraction antipsychotique active. L'amitriptyline n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.

#### Sertraline

À des doses pouvant atteindre 100 mg/jour, la sertraline, un faible inhibiteur du CYP2D6, et la fluvoxamine, un faible inhibiteur du CYP3A4, ne sont pas associés à des variations cliniquement significatives des concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Cependant, à des doses supérieures à 100 mg/jour, la sertraline ou la fluvoxamine pourrait entraîner une hausse des concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

#### **Agents antibactériens**

##### Érythromycine

L'érythromycine, un inhibiteur modéré du CYP3A4, n'a entraîné aucun changement dans la pharmacocinétique de la rispéridone ou celle de la rispéridone et de la 9-hydroxy-rispéridone confondues. 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).

##### Rifampicine

La rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp a entraîné une baisse des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active.

#### **Inhibiteurs de la cholinestérase**

##### Galantamine et donépézil

La galantamine (n = 15) et le donépézil (n = 24), tous deux des substrats du CYP2D6 et du CYP3A4, n'ont entraîné aucun effet sur la pharmacocinétique de la rispéridone ou celle de la rispéridone et de la 9-hydroxy-rispéridone confondues. 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.

## **Antiépileptiques**

### **Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques du CYP 3A4**

On a montré que la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, réduit 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 de l'enzyme hépatique CYP3A4. Par conséquent, en présence de carbamazépine ou d'autres inducteurs de l'enzyme hépatique CYP3A4, la dose de RISPERDAL CONSTA® pourrait devoir être ajustée. À la suite de l'instauration d'un traitement par la carbamazépine ou par d'autres inducteurs connus de l'enzyme hépatique CYP3A4, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant les quatre à huit premières semaines, la dose de RISPERDAL CONSTA® pouvant nécessiter un ajustement. Une augmentation de la dose ou l'ajout de rispéridone orale pourrait s'avérer nécessaire. Lors de l'arrêt du traitement par la carbamazépine ou par d'autres inducteurs hépatiques du CYP3A4, la posologie de RISPERDAL CONSTA® doit être réévaluée et, si nécessaire, réduite. Une dose plus faible de RISPERDAL CONSTA® peut être administrée aux patients entre deux et quatre semaines précédant l'arrêt du traitement par la carbamazépine ou par d'autres inducteurs du CYP3A4 afin de compenser la hausse attendue des concentrations plasmatiques de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone confondues. Pour les patients traités avec la dose recommandée de RISPERDAL CONSTA® (25 mg), il est conseillé de poursuivre le traitement avec la dose de 25 mg à moins qu'on juge nécessaire de réduire à 12,5 mg la dose de RISPERDAL CONSTA® ou d'interrompre le traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). L'efficacité de la dose de 12,5 mg n'a pas fait l'objet d'essais cliniques.

### **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 présence du topiramate, l'exposition systémique à la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone confondues a été réduite de façon à produire une baisse de 11 % de l'ASC<sub>0-4</sub> moyenne et une baisse statistiquement significative (de 18 %) de la C<sub>max</sub> moyenne. En présence du topiramate, l'exposition systémique à la rispéridone a été significativement réduite de façon à produire des baisses respectives de 29 % et de 23 % de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-4</sub> 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 les doses de topiramate de façon à atteindre 100, 250 et 400 mg/jour avec 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 respectives de 16 % et 33 % pour l'ASC<sub>12</sub>, et de 13 % et 34 % pour la C<sub>max</sub> avec les doses de topiramate de 250 et 400 mg/jour). La pharmacocinétique de la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone confondues et de la 9-hydroxy-rispéridone seule a très peu changé. L'exposition systémique au topiramate a légèrement diminué en la présence de rispéridone (de 12,5 % pour la C<sub>max</sub> moyenne et de 11 % pour l'ASC<sub>12</sub> 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 la 9-hydroxy-rispéridone confondues ou l'exposition au topiramate. Les effets de doses plus élevées de topiramate (supérieures à 400 mg/jour) ne sont pas connus. Par conséquent, si l'on choisit d'administrer un traitement d'association, il faut surveiller de près les patients recevant l'association rispéridone-topiramate.

### **Antifongiques**

#### Itraconazole

À une dose de 200 mg/jour, l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, a entraîné une augmentation d'environ 70 % des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active, à des doses de rispéridone de 2 à 8 mg/jour.

#### Kétoconazole

À une dose de 200 mg/jour, le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, a entraîné l'augmentation des concentrations plasmatiques de la rispéridone et la diminution des concentrations plasmatiques de la 9-hydroxy-rispéridone.

### **Antipsychotiques**

#### Phénothiazines

Les phénothiazines pourraient entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques de la rispéridone, mais pas celles de la fraction antipsychotique active.

#### Clozapine

L'administration chronique de la clozapine en concomitance avec la rispéridone pourrait entraîner la diminution de la clairance de la rispéridone.

### **Antiviraux**

#### Inhibiteurs de la protéase

Aucune donnée tirée d'études formelles n'est disponible; cependant, puisque le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur faible du CYP2D6, le ritonavir et les inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir risquent d'entraîner l'augmentation des concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

### **Bêta-bloquants**

Certains bêta-bloquants pourraient entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques de la rispéridone, mais pas celles de la fraction antipsychotique active.

### **Inhibiteurs des canaux calciques**

#### Vérapamil

Un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, le vérapamil entraîne l'augmentation des concentrations plasmatiques de la rispéridone et celles de la fraction antipsychotique active.

### **Médicaments gastro-intestinaux**

#### Cimétidine et ranitidine (antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>)

La rispéridone a été administrée en dose unique de 1 mg en concomitance avec des doses multiples de cimétidine (400 mg b.i.d.) ou de ranitidine (150 mg b.i.d.), deux faibles inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4, à de jeunes volontaires en bonne santé (n = 12). L'effet de l'interaction médicamenteuse de la cimétidine et de la ranitidine sur la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone confondues était minime.

## **Effets de la rispéridone sur le métabolisme d'autres médicaments**

### Aripiprazole

Un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4; la rispéridone en comprimés ou en injections n'a pas modifié la pharmacocinétique de la somme de l'aripiprazole et de son métabolite actif, le déhydro-aripiprazole.

### Lithium

On n'a observé aucun effet de la rispéridone orale (3 mg deux fois par jour) sur la pharmacocinétique du lithium (400, 450 ou 560 mg deux fois par jour) (n = 13).

### Valproate

La rispéridone par voie orale (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 recevant l'association rispéridone-valproate que dans le groupe recevant l'association placebo-valproate.

### Digoxine

On a étudié l'effet de la rispéridone orale (0,5 mg/jour fractionné en deux prises) sur les taux plasmatiques de la digoxine (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 68 ans dans une fourchette de 61 à 75 ans). La rispéridone 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 concomitante 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 RISPÉRIDAL CONSTA<sup>®</sup>, ni pour les autres médicaments testés.

## **Utilisation concomitante de rispéridone et de psychostimulants**

L'utilisation concomitante de psychostimulants (p. ex. méthylphénidate) et de rispéridone peut entraîner la survenue de symptômes extrapyramidaux en cas d'ajustement de l'un ou des deux traitements (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux**).

### **9.3 Interactions médicament-aliment**

Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

### **9.4 Interactions médicament-plante médicinale**

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

### **9.5 Effets du médicament-examens de laboratoire**

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

### **9.6 Interactions médicament-mode de vie**

#### Médicaments à action centrale et alcool

Étant donné les effets primaires de la rispéridone sur le système nerveux central, la prudence s'impose lorsqu'elle est administrée en association avec d'autres médicaments à action centrale ou en présence d'alcool.

## 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 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-HT<sub>2</sub>), dopaminergiques de type 2 (D<sub>2</sub>) et α<sub>1</sub>-adrénergiques. La rispéridone se fixe avec une plus faible affinité sur les récepteurs α<sub>2</sub>-adrénergiques et histaminiques H<sub>1</sub>. Enfin, elle ne se fixe pas sur les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub> et n'a pas d'affinité (lorsque testée à des concentrations > 10<sup>-5</sup> 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.

L'occupation des 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<sub>2A</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub> chez trois volontaires sains. Bien qu'elle exerce une puissante action antagoniste sur les récepteurs D<sub>2</sub>, ce qui est réputé avoir un effet favorable sur les symptômes positifs de la schizophrénie, la rispéridone diminue moins fortement l'activité motrice et provoque moins souvent la catalepsie que les antipsychotiques classiques dans les modèles animaux. La rispéridone s'est aussi avérée l'un des antagonistes les plus puissants des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (récepteurs humains clonés). On a noté que l'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> 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.

### 10.2 Pharmacocinétique

La rispéridone est bien absorbée, comme l'a montré l'étude du bilan massique d'une dose orale unique de 1 mg de rispéridone marquée au carbone 14 et administrée sous forme de solution chez trois hommes volontaires sains. La quantité totale de radioactivité récupérée après une semaine était de 84 % dont 70 % dans les urines et 14 % dans les selles.

#### Absorption

Après une injection intramusculaire unique de RISPERDAL CONSTA® (rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée), on observe une faible libération initiale du médicament (< 1 % de la dose) suivie d'un temps de latence de trois semaines. La libération principale du médicament débute après trois semaines et se maintient durant quatre à six semaines, puis baisse jusqu'à la septième semaine après l'injection intramusculaire (IM). Par conséquent, une supplémentation antipsychotique orale doit être donnée au cours des trois premières semaines de traitement par RISPERDAL CONSTA® afin de maintenir des taux thérapeutiques jusqu'au début de la phase de libération principale de la rispéridone injectée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Après l'administration de doses uniques de RISPERDAL CONSTA®, la pharmacocinétique de la rispéridone, la 9-hydroxy-rispéridone (métabolite principal) et de la rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone réunies a été linéaire dans l'intervalle posologique compris entre 12,5 mg et 50 mg.

L'association du profil de libération et du schéma posologique (injection intramusculaire toutes les deux semaines) de RISPERDAL CONSTA® assure des concentrations thérapeutiques stables. Les concentrations plasmatiques de rispéridone atteignent l'état d'équilibre après quatre injections et se maintiennent pendant quatre à six semaines suivant la dernière injection.

Après l'administration de doses multiples de RISPERDAL CONSTA® allant de 25 mg à 50 mg, les concentrations plasmatiques de rispéridone, de 9-hydroxy-rispéridone et de rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone sont linéaires. La demi-vie de la rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone est de trois à six jours. Elle est associée à une diminution mono-exponentielle des concentrations plasmatiques. Cette demi-vie de trois à six jours est liée à l'érosion des microsphères et à l'absorption subséquente de rispéridone. La phase d'élimination s'achève environ sept à huit semaines après la dernière injection.

Après des injections intramusculaires répétées de 25 ou 50 mg de RISPERDAL CONSTA® toutes les deux semaines, les concentrations médianes des creux et des pics plasmatiques de rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone ont varié respectivement entre 9,9 et 19,2 ng/mL et entre 17,9 et 45,5 ng/mL. Les fluctuations des concentrations plasmatiques étaient moins importantes avec RISPERDAL CONSTA® qu'avec les comprimés oraux de rispéridone. Les rapports médians  $C_{max}/C_{min}$  de rispéridone étaient approximativement de 2 après une injection intramusculaire et de 20 à 30 après une prise orale. Les rapports médians  $C_{max}/C_{min}$  de rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone étaient approximativement de 2 après une injection intramusculaire et de 3 à 4 après une prise orale.

À doses égales, les injections intramusculaires dans le deltoïde et dans le fessier sont bioéquivalentes et sont donc interchangeables.

### **Distribution**

Une fois absorbée, la rispéridone est rapidement distribuée. Le volume de distribution est de 1 à 2 litres/kg. Dans le plasma, la rispéridone se fixe sur l'albumine et sur l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 88 % pour la rispéridone et de 77 % pour la 9-hydroxy-rispéridone. La rispéridone ne déplace pas la 9-hydroxy-rispéridone des sites de liaison plasmatiques et inversement.

### **Métabolisme**

La rispéridone est largement métabolisée dans le foie. L'hydroxylation de la rispéridone en 9-hydroxy-rispéridone par l'enzyme du cytochrome P<sub>450</sub>IID<sub>6</sub> (CYP 2D6) représente la principale voie métabolique, la N-désalkylation étant une voie métabolique de moindre importance. Le métabolite principal, la 9-hydroxy-rispéridone, a une activité pharmacologique similaire à celle de la rispéridone. Par conséquent, l'effet clinique provient des concentrations réunies 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 entre métaboliseurs rapides et lents. 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**

La clairance de la rispéridone et de la rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone était respectivement de 13,7 et de 5,0 litres/heure chez les métaboliseurs CYP 2D6 rapides. Chez les métaboliseurs CYP 2D6 lents, elle était respectivement de 3,3 et de 3,2 litres/heure. Aucune accumulation de rispéridone n'a été observée au cours d'une utilisation prolongée (jusqu'à 12 mois) chez les patients traités toutes les deux semaines par 25 ou 50 mg de RISPERDAL CONSTA®.

## Populations particulières et états pathologiques

**Enfants** : Aucune donnée n'est disponible.

**Personnes âgées** : Dans un essai ouvert auprès de patients âgés ( $\geq 65$  ans) ne présentant pas d'autre pathologie qui étaient traités par rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée pendant une durée pouvant aller jusqu'à 12 mois, les concentrations à l'état d'équilibre de rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone se situaient dans l'intervalle des valeurs observées chez des patients non âgés ne présentant pas d'autre pathologie. En raison de ces constatations, les recommandations posologiques sont identiques pour les patients âgés par ailleurs en bonne santé et les patients non âgés (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Sexe** : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée afin d'identifier les effets liés au sexe. Cependant, une analyse pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différences importantes de biodisponibilité liées au sexe (avec ou sans correction pour tenir compte du poids corporel).

**Origine ethnique** : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée afin d'identifier les effets liés à l'origine ethnique. Cependant, une analyse pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différences importantes de biodisponibilité liées à l'origine ethnique.

**Insuffisance hépatique** : Bien que la pharmacocinétique de la rispéridone orale chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ait été comparable à celle observée chez de jeunes sujets sains, la fraction libre moyenne de rispéridone plasmatique était augmentée d'environ 35 % en raison de la concentration diminuée d'albumine et d' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide. Il n'y a pas eu d'étude concernant la rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Cependant, il est recommandé que ces patients bénéficient d'un ajustement posologique méticuleux avec de la rispéridone orale avant l'instauration d'un traitement par RISPERDAL CONSTA® à une dose de 25 mg. Il pourrait cependant être approprié d'administrer une dose initiale de RISPERDAL CONSTA® à 12,5 mg (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Insuffisance rénale** : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère et traités par rispéridone orale, la clairance de la rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone réunies était diminuée d'environ 60 %, la  $C_{max}$  et l'ASC étaient plus élevées d'environ 40 % et 160 % respectivement, et la demi-vie était prolongée d'environ 60 % par comparaison aux jeunes sujets sains. Bien que la rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée n'ait pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il est recommandé que ces patients bénéficient d'un ajustement posologique méticuleux avec de la rispéridone orale avant l'instauration d'un traitement par RISPERDAL CONSTA® à une dose de 25 mg. Sinon, une dose initiale de RISPERDAL CONSTA® à 12,5 mg pourrait convenir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

L'ensemble du nécessaire d'injection doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) à l'abri de la lumière.

Si la réfrigération n'est pas possible, l'ensemble doit être entreposé à des températures

n'excédant pas 25 °C, et ce, pour une période ne dépassant pas sept jours avant l'administration. Il ne faut pas exposer le produit non réfrigéré à des températures excédant 25 °C. Le garder à l'abri de la lumière.

La mise en suspension de RISPERDAL CONSTA® (rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée) doit s'effectuer **seulement** avec le solvant fourni dans le nécessaire d'injection. La totalité du solvant (2 mL) doit être utilisée pour la mise en suspension des microsphères.

Une fois que les microsphères ont été mises en suspension, il est recommandé d'utiliser RISPERDAL CONSTA® immédiatement. RISPERDAL CONSTA® doit être utilisé dans les six heures suivant la mise en suspension. Étant donné que les particules se déposent avec le temps après la mise en suspension, il sera nécessaire d'effectuer à nouveau une mise en suspension avant d'administrer le produit. En gardant la fiole bien droite, agitez vigoureusement pendant au moins 10 secondes afin de remettre les microsphères en suspension. Le produit reconstitué dans la seringue doit être remis en suspension en l'agitant vigoureusement. Une fois la mise en suspension effectuée, le produit ne doit pas être exposé à des températures excédant 25 °C.

RISPERDAL CONSTA® doit être gardé hors de la vue et de la portée des enfants.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

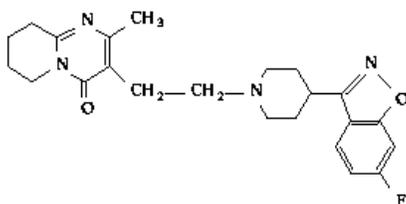
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : 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 et masse moléculaires :  $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ , 410,49

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La rispéridone est pratiquement insoluble dans l'eau, franchement soluble dans le chlorure de méthylène et soluble dans le méthanol et le 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

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### Schizophrénie

L'efficacité de RISPERDAL CONSTA® (rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée) dans le traitement de la schizophrénie a été établie en partie par extrapolation de l'efficacité reconnue de la préparation orale de rispéridone. Cette efficacité a d'autre part été démontrée au cours d'un essai contrôlé par placebo d'une durée de 12 semaines auprès de patients psychotiques adultes, hospitalisés ou externes, qui répondaient aux critères du DSM-IV pour la schizophrénie.

Des données sur l'efficacité ont été recueillies auprès de 400 patients atteints de schizophrénie. Ces patients étaient randomisés de manière à recevoir toutes les deux semaines des injections de 25 mg, 50 mg ou 75 mg de RISPERDAL CONSTA® ou d'un placebo. Durant la période de préinclusion d'une durée d'une semaine, les patients ont interrompu tout autre antipsychotique et ont fait l'objet d'un ajustement posologique jusqu'à l'obtention d'une dose de rispéridone orale de 4 mg. Les patients traités par RISPERDAL CONSTA® recevaient parallèlement des

doses de rispéridone orale (à raison de 2 mg pour les patients du groupe à 25 mg, de 4 mg pour les patients du groupe à 50 mg et de 6 mg pour les patients du groupe à 75 mg) au cours des trois semaines suivant la première injection de RISPERDAL CONSTA® afin de maintenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques jusqu'au début de la phase de libération principale de la rispéridone injectée. Des comprimés placebo étaient donnés aux patients qui recevaient des injections de placebo.

L'efficacité a été évaluée en utilisant l'échelle d'appréciation PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), inventaire validé à plusieurs items composé de cinq sous-échelles évaluant les symptômes positifs, les symptômes négatifs, les pensées désorganisées, l'hostilité/excitation incontrôlée et l'anxiété/dépression.

Dans cet essai, la variable d'efficacité principale était la variation du score PANSS total entre le début et la fin de l'étude. Le score PANSS total moyen des patients schizophrènes inscrits dans cette étude était de 81,5 au départ.

La variation entre les scores PANSS totaux de début et de fin d'étude a marqué une amélioration significative chez les patients schizophrènes pour toutes les doses de RISPERDAL CONSTA® (25 mg, 50 mg et 75 mg) par comparaison aux patients traités par placebo. Bien qu'il n'y ait pas eu de différences statistiquement significatives au niveau des effets thérapeutiques entre les trois groupes de doses, l'effet pour le groupe dosé à 75 mg était numériquement plus faible que celui observé dans le groupe dosé à 50 mg.

Les analyses par sous-groupes n'ont montré aucune différence au niveau des résultats thérapeutiques en fonction de l'âge, de l'origine ethnique ou du sexe.

### **Traitement d'entretien du trouble bipolaire de type I – Monothérapie**

L'efficacité de RISPERDAL CONSTA® administré en monothérapie comme traitement d'entretien du trouble bipolaire de type I a été établie dans le cadre d'une étude multicentrique contrôlée par placebo à double insu menée auprès de patients adultes qui répondaient aux critères du DSM-IV relatifs au trouble bipolaire de type I et qui, au moment de la sélection, étaient en épisode maniaque ou mixte aigu ou étaient déjà stabilisés avec la rispéridone ou d'autres antimaniques. Les patients en phase aiguë et stabilisés avec d'autres antimaniques ont commencé l'étude par un traitement ouvert de trois semaines par la rispéridone orale pour maîtriser les symptômes maniaques aigus et pour interrompre la prise des antimaniques.

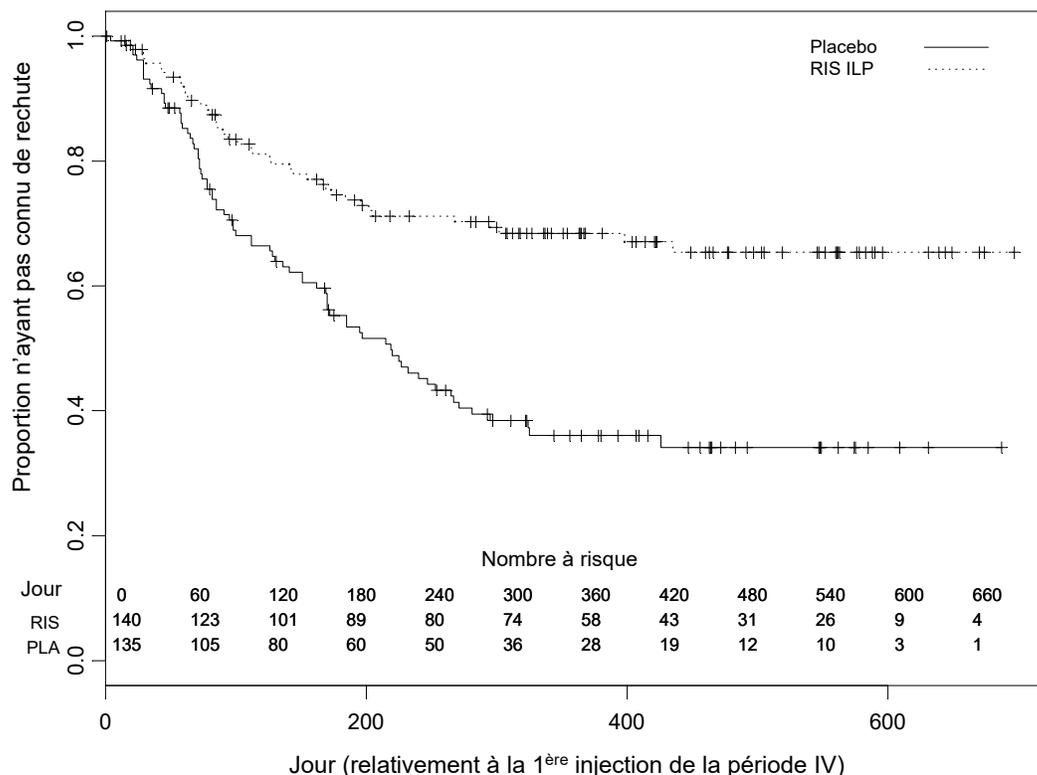
Un total de 501 patients ont été traités pendant une phase de stabilisation ouverte de 26 semaines par RISPERDAL CONSTA® (dose initiale de 25 mg puis ajustement, si jugé nécessaire sur le plan clinique, à 37,5 mg ou à 50 mg; pour les patients ne tolérant pas la dose de 25 mg, on pouvait diminuer la dose à 12,5 mg). Pendant les trois semaines suivant la première injection ou après les augmentations de doses, les patients ont reçu des doses additionnelles de rispéridone orale pour obtenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques en attendant le début de la phase principale de libération de la rispéridone à partir du site d'injection. Pendant la phase de stabilisation ouverte, 303 patients (60 %) ayant reçu une dose stable de RISPERDAL CONSTA® pendant les huit dernières semaines de la phase ouverte et ayant continué à répondre aux critères de réponse définis dans le protocole ont été randomisés pour recevoir le traitement à double insu avec la même dose de RISPERDAL CONSTA® ou avec une injection de placebo. L'absence de réponse pendant la phase ouverte était définie par l'un des critères suivants : critères du DSM-IV-TR pour les épisodes maniaques, hypomaniaques, mixtes ou dépressifs; nécessité d'intervention thérapeutique avec un thymorégulateur, un antipsychotique, une benzodiazépine ou un

antidépresseur; nécessité d'hospitalisation pour épisode thymique découlant d'un trouble bipolaire; ou score total YMRS > 12, score MADRS > 12 ou score CGI-S > 4 lors d'une visite quelconque.

Après la randomisation, les patients ont fait l'objet d'un suivi étroit des rechutes pendant une période allant jusqu'à 24 mois. Le critère d'évaluation principal était le délai avant rechute avec un épisode thymique quelconque (dépressif, maniaque, hypomaniaque ou mixte) pendant la phase de traitement à double insu. La rechute pendant la phase à double insu était définie par les mêmes critères utilisés pour définir l'absence de réponse pendant la phase ouverte ou par la nécessité d'augmenter la dose de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>, d'ajouter un supplément de rispéridone orale ou d'ajouter un autre antipsychotique ou un thymorégulateur. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la variation des scores YMRS, MADRS et CGI-BP-S entre le début et la fin de la phase à double insu.

Le délai avant rechute était plus long chez les patients ayant reçu RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> en monothérapie que chez ceux sous placebo ( $p < 0,001$ ; [Figure 2.1](#)). Pendant la phase de 24 mois à double insu, 30 % des patients du groupe sous RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> et 56 % des patients du groupe sous placebo ont eu une rechute. La majorité des rechutes étaient dues à un épisode maniaque et non à un épisode dépressif. D'après leurs antécédents de trouble bipolaire, les sujets commençant l'étude avaient présenté, en moyenne, plus d'épisodes maniaques que d'épisodes dépressifs, et les patients ayant commencé l'étude pendant un épisode aigu ont présenté soit des épisodes maniaques, soit des épisodes mixtes. Nous ne disposons donc pas de données suffisantes pour évaluer l'effet de RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> pour ce qui est de la survenue d'épisodes dépressifs chez les patients atteints d'un trouble bipolaire de type I. Les critères secondaires d'évaluation de la gravité des symptômes psychiatriques, tels que la variation des scores YMRS et CGI-S-BP pendant le traitement à double insu, correspondaient bien au maintien d'une réponse thérapeutique observé avec RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> comparativement au placebo.

**Figure 2.1 : Courbes de Kaplan-Meier du délai avant rechute pendant le traitement à double insu par RISPERDAL CONSTA®**



### Administration dans les muscles deltoïde et fessier

Il a été démontré que les injections dans les muscles deltoïde et fessier sont bioéquivalentes. Dans le cadre d'un essai clinique de huit semaines évaluant la tolérabilité de doses multiples injectées dans le deltoïde (n = 53), les sujets ont reçu jusqu'à quatre injections dans le muscle deltoïde (jusqu'à deux dans chaque bras à intervalles de deux semaines).

## 15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Dans les études de toxicité aiguë, après quatorze jours d'administration à des souris, à des rats et à des chiens, 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-risperidone chez le rat a été similaire à celle de la substance mère.

Dans les études de toxicité chronique d'une durée allant jusqu'à 12 mois chez le rat et le chien, l'administration chronique de rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée n'a pas entraîné de résultats inattendus compte tenu des études de toxicité menées avec la rispéridone administrée par voie orale. Les constatations étaient avant tout la conséquence d'effets médiés par la prolactine, d'effets alphalytiques ou d'effets pharmacologiques exagérés de la rispéridone.

En outre, pour tous les groupes, y compris le groupe excipient, que l'administration soit sous-cutanée ou intramusculaire, on a observé un dépôt poudreux se traduisant sur le plan histologique par une encapsulation des microsphères et une réaction inflammatoire au site d'administration. Ces observations ont été considérées comme étant liées à la dégradation progressive des microsphères.

Aucune dose sans effet toxique n'a pu être établie chez l'une ou l'autre des deux espèces.

### **Études de carcinogénicité**

Des études de carcinogénicité orale ont été menées chez 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 de poids corporel par jour pendant 18 mois chez les souris et 25 mois chez les rats. Ces doses correspondaient à 2,4; 9,4 et 37,5 fois la DMRH orale (16 mg/jour) exprimée en mg/kg. En se basant sur une posologie en mg/m<sup>2</sup>, ces doses correspondaient à 0,2; 0,75 et 3 fois la DMRH orale (dans le cas des souris) ou à 0,4, 1,5 et 6 fois la DMRH orale (dans le cas des rats). La dose maximale tolérable n'a pas été atteinte chez les souris mâles. On a observé une augmentation significative d'adénomes de l'hypophyse chez les souris femelles à des doses de 0,75 et 3 fois la DMRH orale exprimée en mg/m<sup>2</sup>. On a observé une augmentation significative d'adénomes du pancréas endocrine chez les rats mâles à des doses de 1,5 et 6 fois la DMRH orale exprimée en mg/m<sup>2</sup>. La fréquence des adénocarcinomes de la glande mammaire était significativement augmentée chez les souris femelles pour toutes les doses étudiées (0,2; 0,75 et 3 fois la DMRH orale exprimée en mg/m<sup>2</sup>). Il en était de même chez les rates à tous les dosages étudiés (0,4; 1,5 et 6 fois la DMRH orale exprimée en mg/m<sup>2</sup>) et chez les rats mâles pour une dose correspondant à six fois la DMRH orale exprimée en mg/m<sup>2</sup>.

RISPERDAL CONSTA® (rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée) a été évalué au cours d'une étude de carcinogénicité de 24 mois durant laquelle des rats Wistar SPF étaient traités toutes les deux semaines par des injections intramusculaires de 5 ou de 40 mg/kg de rispéridone. Ces doses correspondent à une et huit fois la DMRH (50 mg) exprimée en mg/m<sup>2</sup>. Un groupe témoin recevait des injections de 0,9 % de NaCl et un groupe véhicule recevait des injections de microsphères placebo. On a observé une augmentation significative des adénomes hypophysaires, des adénomes du pancréas endocrine et des phéochromocytomes médullosurrénaux pour des doses correspondant à huit fois la DMRH intramusculaire exprimée en mg/m<sup>2</sup>. L'incidence d'adénocarcinomes mammaires s'est accrue de façon significative chez les rates aux deux doses (correspondant à 1 et 8 fois la DMRH intramusculaire, exprimée en mg/m<sup>2</sup>). Une augmentation significative de tumeurs des tubules rénaux (adénomes, adénocarcinomes) a été relevée chez les rats mâles à une dose équivalente à huit fois la dose intramusculaire maximale recommandée chez l'être humain, exprimée en mg/m<sup>2</sup>. Aux doses respectives de 5 et 40 mg/kg, l'ASC chez les rats était 0,3 fois et 2 fois la valeur prévue pour la DMRH intramusculaire.

Il a été établi que les antagonistes des récepteurs D<sub>2</sub>-dopaminergiques élèvent de façon chronique les taux de prolactine chez les rongeurs. La prolactinémie n'a pas été mesurée au cours des études de carcinogénicité sur la rispéridone orale; cependant, d'après les dosages effectués dans des études de toxicité subchronique, les taux sériques de prolactine ont

quintuplé ou sextuplé chez la souris et le rat aux doses utilisées dans les études de carcinogénicité orale. La prolactinémie avait augmenté d'une manière dose-dépendante jusqu'à 1,5 fois (chez le rat femelle) et 6 fois (chez le rat mâle) au terme d'un traitement de 24 mois où RISPÉRDAL CONSTA® a été administré à intervalles de deux semaines. Une augmentation des tumeurs de l'hypophyse, du pancréas endocrine et de la glande mammaire a été observée chez les rongeurs après administration prolongée d'autres médicaments antipsychotiques; cette hausse pourrait être médiée par la prolactine.

### **Génotoxicité**

La rispéridone orale n'a produit aucun effet mutagène lorsqu'on a effectué le test des mutations réverses d'Ames (*in vitro*), le test du lymphome de souris (*in vitro*), le test de réparation de l'ADN sur des hépatocytes de rat (*in vitro*), le test du micronoyau chez la souris (*in vivo*), le test de récessivité létale liée au sexe chez la drosophile, ou le test des aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains ou des cellules de hamster chinois (*in vitro*).

En outre, aucun effet à potentiel mutagène n'a été observé lors du test des mutations réverses d'Ames (*in vitro*) avec RISPÉRDAL CONSTA®.

### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

Une étude de segment II a été menée chez des rats Sprague-Dawley. Des groupes de 24 femelles ont reçu une dose intramusculaire unique de rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée à raison de 10 ou 20 mg/kg de poids corporel, de solution physiologique salée ou d'excipient. En outre, un groupe a reçu 2,5 mg/kg par jour de rispéridone par gavage du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de la gestation et a servi de groupe de référence pour le traitement oral. Il n'y a eu aucune mortalité liée au médicament.

On n'a pas noté d'effet pertinent sur la gestation ou les paramètres des portées qui soit relié au médicament. Aucune anomalie fœtale pertinente n'a été observée, quelle que soit la posologie.

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**).

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.

### **Études de tolérance locale**

Plusieurs études de tolérance d'une dose unique ont été menées chez le chien, le porc et le rat, afin d'apprécier la réaction locale au site d'administration et/ou les réactions systémiques après injection de microsphères de rispéridone. Les chiens et les porcs traités par voie intramusculaire avec de la rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée ont tous montré une irritation au point d'injection démontrée par l'examen clinique, par une augmentation de la créatine kinase et/ou par des constatations d'ordre histopathologique (réaction fibrogranulomateuse et cellules géantes avec infiltration granulocytaire). Aucune

réaction systémique n'a été observée chez l'une ou l'autre des deux espèces.

### **Études mécanistiques**

Des études mécanistiques complémentaires ont été menées chez des chiens afin d'expliquer la libération précoce observée chez certains patients dans les premières études cliniques. Plusieurs études ont été essentiellement élaborées pour tester deux effets, c'est-à-dire l'inflammation locale et la réaction allergique/anaphylactique, qui pourraient entraîner une libération plus rapide de la rispéridone à partir des microsphères. Un modèle canin a été choisi comme modèle du pire cas. Le chien semblait plus sujet que l'être humain à une libération précoce de la rispéridone à partir des microsphères. En outre, ce phénomène n'avait été observé ni chez les rats ni chez les porcs. On a étudié des facteurs pouvant influencer la libération, tels que le volume, la masse ou la concentration de rispéridone, ainsi que les injections à répétition au même endroit et des solvants différents. Les résultats des différentes études ont montré qu'une inflammation locale, probablement aggravée par la dégradation du polysorbate 20 présent dans les solvants, pouvait expliquer le phénomène observé.

## **17 MONOGRAPHIES À L'APPUI** Sans objet.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE  
DU MÉDICAMENT.**

**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**P<sup>r</sup>RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>**

rispéridone poudre pour suspension injectable à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>** sont disponibles.

**Mises en garde et précautions importantes**

**Risque accru de décès chez les personnes âgées atteintes de démence.**

Les médicaments comme **RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>** peuvent augmenter le risque de décès chez les personnes âgées atteintes de démence. **RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>** n'est pas approuvé chez les patients atteints de démence.

**Pourquoi utilise-t-on **RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>** ?**

**RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>** est injecté par un professionnel de la santé et utilisé pour traiter les symptômes de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés ainsi que ceux du trouble bipolaire chez les adultes.

Les personnes atteintes de ces troubles ne présentent pas toutes les mêmes symptômes.

Les symptômes les plus fréquents de schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés comprennent :

- les hallucinations (voir, ressentir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas),
- les idées fausses (croire des choses qui ne sont pas vraies),
- la paranoïa (ne pas faire confiance aux autres et se sentir très méfiant),
- le fait d'éviter la famille et les amis et de vouloir rester seul,
- la dépression, l'anxiété ou la tension.

Les symptômes les plus fréquents de la manie bipolaire comprennent :

- la manie (activité ou excitation excessive, sentiment d'invincibilité ou de puissance suprême, perte facile du fil des pensées, réaction excessive, expression verbale très rapide, à voix trop forte ou plus abondante que d'habitude, manque de jugement)
- la dépression (se sentir triste, désespéré, impuissant, fatigué, dormir beaucoup ou pas suffisamment)

**Comment **RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>** agit-il?**

**RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>** appartient à un groupe de médicaments appelés antipsychotiques. Les antipsychotiques agissent sur la dopamine et la sérotonine (des substances chimiques trouvées dans le cerveau) qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer entre elles. On ne sait pas exactement comment agit ce médicament, mais il semble rétablir l'équilibre de la dopamine et de la sérotonine dans le corps.

**Quels sont les ingrédients de **RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>** ?**

Ingrédient médicinal : la rispéridone

Ingrédients non médicinaux : La rispéridone est micro-encapsulée dans un polyactide coglycolide. Le solvant contient du polysorbate 20, de la carboxyméthylcellulose de sodium, du phosphate disodique dihydraté, de l'acide citrique anhydre, du chlorure de sodium, de l'hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparations injectables.

### **Sous quelle forme se présente RISPERDAL CONSTA®?**

Une association de poudre à libération prolongée et de solvant : la poudre pour injection est présentée en fioles de 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg et 50 mg de rispéridone, et seringue préremplie contenant 2 mL de solvant.

### **RISPERDAL CONSTA® ne doit pas être utilisé :**

- si vous ou la personne que vous aidez avez déjà eu une réaction allergique à :
  - la rispéridone,
  - la palipéridone (la palipéridone est un composé qui se forme après la dégradation de la rispéridone dans le corps); ou à
  - l'un des autres ingrédients de RISPERDAL CONSTA®.

Les signes de réaction allergique sont :

- des démangeaisons,
- une éruption cutanée,
- une enflure du visage, des lèvres ou de la langue, ou
- un essoufflement.

**Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir RISPERDAL CONSTA®. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- prenez ou prévoyez prendre un autre médicament (sur ordonnance, en vente libre ou produit naturel)
  - prenez de la rispéridone
- avez eu des réactions allergiques graves à d'autres médicaments, y compris à la rispéridone orale et à la palipéridone orale. Même si vous n'avez pas eu de réaction à la rispéridone orale ou à la palipéridone orale auparavant, dans de très rares cas, une telle réaction peut se produire après avoir reçu des injections RISPERDAL CONSTA®.
- avez déjà eu :
  - un accident vasculaire cérébral (AVC),
  - un accident ischémique transitoire (AIT ou mini-AVC),
  - un taux élevé de cholestérol ou
  - une tension artérielle élevée

**Les médicaments tels que RISPERDAL CONSTA® peuvent augmenter le risque d'AVC ou d'accident ischémique transitoire chez les personnes âgées atteintes de démence.**

- avez un diabète ou êtes à risque de développer un diabète ou une hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) ou avez des antécédents familiaux de diabète
- êtes enceinte, pensez être enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter. RISPERDAL CONSTA® peut passer dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter lorsque vous recevez ce médicament et pendant les 12 semaines qui suivent la dernière injection.
- avez ou avez eu une érection prolongée et/ou douloureuse
- avez des antécédents de :
  - problèmes cardiaques
  - problèmes liés aux battements de votre cœur
  - syndrome du QT long congénital
- êtes traité pour une tension artérielle élevée
- prenez des médicaments qui affectent la façon dont votre cœur bat
- êtes sujet à l'hypotension (tension artérielle basse), avez ou avez eu un traitement pour une maladie cardiaque qui vous rend plus à risque d'avoir une tension artérielle basse ou si vous êtes sujet à

- devenir étourdi ou faible lorsque vous vous levez après avoir été assis ou allongé
  - avez ou avez eu des pertes de conscience ou des crises convulsives
  - avez ou avez eu un faible nombre de globules blancs; si vous avez de la fièvre ou une infection lors du traitement par RISPÉRDAL CONSTA<sup>®</sup>, vous devez en informer votre médecin immédiatement.
  - avez des taux élevés de cholestérol ou de corps gras (triglycérides) dans le sang
  - êtes atteint, avez été atteint ou présentez un risque :
    - d'apnée du sommeil (un trouble du sommeil caractérisé par des interruptions de la respiration durant le sommeil)
    - de somnambulisme
    - de trouble de l'alimentation lié au sommeil
  - avez la maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy
  - avez ou avez eu un cancer du sein
  - avez une tumeur de l'hypophyse
  - consommez de l'alcool ou des drogues
  - avez des antécédents de problèmes rénaux
  - avez des troubles du foie
  - avez la maladie d'Alzheimer
  - avez soif et que vous vous sentez mal
  - faites beaucoup d'exercice. Ce genre de médicament peut perturber la capacité du corps à s'ajuster à la chaleur. Vous devez éviter l'échauffement excessif ou la déshydratation (par un exercice intense par exemple, ou par l'exposition à une chaleur extrême) quand vous recevez RISPÉRDAL CONSTA<sup>®</sup>.
  - êtes à risque de développer des caillots de sang. Les facteurs de risque comprennent :
    - antécédents familiaux de caillots de sang
    - être âgé de plus de 65 ans
    - tabagisme
    - embonpoint
    - avoir eu une chirurgie majeure récente (p. ex. le remplacement d'une hanche ou d'un genou)
    - ne pas être capable de bouger en raison d'un vol aérien ou pour d'autres raisons
    - prendre des contraceptifs oraux (« la pilule »)
  - prévoyez avoir une intervention chirurgicale à l'œil. Durant l'intervention pour traiter une opacité du cristallin (connue sous le nom de chirurgie de la cataracte) :
    - la pupille (le cercle noir au milieu de votre œil) peut ne pas se dilater autant qu'elle le devrait
    - l'iris (la partie colorée de l'œil) peut devenir flasque durant l'intervention chirurgicale. Cela peut entraîner des lésions à l'œil.
- Dites à votre ophtalmologiste que vous recevez ce médicament.

### Autres mises en garde

**Patients âgés atteints de démence** : Les études ont montré que la prise de rispéridone seule ou de rispéridone et de furosémide (un diurétique) en même temps chez les patients âgés atteints de démence est associée à un taux plus élevé de décès.

- Si vous prenez du furosémide, dites-le à votre médecin. Ce médicament peut être utilisé pour traiter :
  - une enflure de certaines parties du corps due à une accumulation excessive de liquide.
  - certains problèmes cardiaques
  - une tension artérielle élevée

Chez des patients âgés atteints de démence, la rispéridone orale et d'autres médicaments qui appartiennent au même groupe de médicaments que RISPÉRDAL CONSTA<sup>®</sup> ont également été liés à des effets secondaires comprenant :

- un changement soudain de l'état mental;
- une faiblesse ou un engourdissement soudain du visage, des bras ou des jambes, particulièrement d'un seul côté du corps;
- des troubles de l'élocution;
- des problèmes de vision.

Si vous avez l'un de ces symptômes, **obtenez immédiatement de l'aide médicale**.

**Dysphagie** : Si vous avez de la difficulté à avaler la nourriture ou avez un trouble de motilité de l'œsophage, dites-le à votre médecin, car il y a un risque de pneumonie associé à l'inhalation de nourriture ou de liquide dans les poumons.

**Effets sur le nouveau-né** : Vous ne devez pas recevoir RISPERDAL CONSTA® si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.

Si vous avez reçu RISPERDAL CONSTA® à tout moment pendant votre grossesse ou si vous l'avez pris avant de devenir enceinte, les symptômes suivants pourraient se produire chez le nouveau-né :

- tremblements
- raideur musculaire et/ou faiblesse,
- somnolence excessive
- agitation
- difficulté à respirer
- difficulté à téter

**Obtenez immédiatement de l'aide médicale** si votre nouveau-né présente l'un de ces symptômes.

Dans certains cas, les nourrissons nés de mères qui avaient pris de la rispéridone durant la grossesse ont dû être hospitalisés après avoir manifesté des symptômes graves.

**Conduite de véhicule et utilisation de machines** : Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines tant que vous ne connaissez pas les effets de RISPERDAL CONSTA® sur vous. Le traitement par RISPERDAL CONSTA® peut entraîner de la somnolence ou une vision trouble chez certaines personnes.

**Chutes** : Une envie de dormir, une chute de la tension artérielle lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout, et des problèmes de vision et d'élocution ont été observés avec l'utilisation d'antipsychotiques. Ces effets peuvent causer des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures liées aux chutes. Certains médicaments et certaines maladies ou affections peuvent empirer ces effets.

**Gain de poids** : Un gain de poids a été observé chez des patients qui prennent des antipsychotiques. Votre médecin devra vérifier votre poids corporel pendant votre traitement par RISPERDAL CONSTA®.

**Tests sanguins** : Votre médecin devra vous faire passer des tests sanguins avant que vous ne commenciez à recevoir RISPERDAL CONSTA®. Il contrôlera votre taux de sucre dans le sang, et pour ceux ayant certains facteurs de risque, le taux de globules blancs dans le sang. Votre médecin devra continuer à faire des tests sanguins tout au long de votre traitement par RISPERDAL CONSTA®.

Les effets secondaires graves ou menaçant la vie énumérés ci-dessous ont été rapportés avec l'emploi de la rispéridone :

- **Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)**
  - changement mental, comme agitation, hallucinations, confusion ou autres changements de l'état mental
  - troubles de la coordination, spasmes incontrôlés des muscles, ou secousses musculaires (intensification des réflexes)
  - agitation
  - cœur qui s'emballé ou battements cardiaques rapides, tension artérielle basse ou haute

- transpiration ou fièvre
  - nausées, vomissements ou diarrhée
  - rigidité des muscles
- **Réactions cutanées sévères** : dans de très rares cas, des réactions cutanées qui peuvent être graves ou mettre la vie en danger ont été signalées. Cela comprend les affections cutanées comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS). Les symptômes suivants peuvent être liés à ces réactions cutanées :
    - Signes avant-coureurs :
      - fièvre
      - éruption cutanée sévère
      - enflure des ganglions lymphatiques
      - sensation d'être grippé
      - ampoules et peau qui pèle pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales et se propager à d'autres parties du corps
    - Développements ultérieurs :
      - jaunissement de la peau ou des yeux
      - essoufflement
      - toux sèche
      - douleur ou gêne thoracique
      - sensation de soif
      - mictions (fait d'uriner) moins fréquentes et moins abondantes

Communiquez **immédiatement** avec votre médecin si vous commencez à présenter l'un ou l'autre des symptômes suivants durant un traitement par RISPARDAL CONSTA®.

**Dyskinésie tardive (DT)** : RISPARDAL CONSTA®, tout comme les autres antipsychotiques, peut causer des secousses musculaires ou des mouvements inhabituels ou anormaux et potentiellement irréversibles du visage, de la langue ou d'autres parties du corps.

**Hausse du taux de prolactine** : RISPARDAL CONSTA® peut augmenter le taux d'une hormone appelée « prolactine ». Cela est déterminé à l'aide d'un test sanguin. Les symptômes comprennent :

- Chez les hommes :
  - une augmentation du volume des seins
  - de la difficulté à obtenir ou à maintenir une érection, voire un autre dysfonctionnement sexuel
- Chez les femmes :
  - une gêne ressentie dans les seins
  - un écoulement mammaire de lait (même chez les femmes n'étant pas enceintes)
  - une absence momentanée de règles ou d'autres troubles menstruels

Si votre taux de prolactine est élevé et que vous êtes atteint 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.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.** Lorsqu'ils sont pris en même temps que de la rispéridone, certains médicaments pourraient entraîner l'augmentation ou la diminution du taux de rispéridone dans votre sang et votre médecin pourrait devoir changer la dose.

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec RISPERDAL CONSTA® :**

- NE BUVEZ PAS d'alcool et ne prenez que les médicaments prescrits par votre médecin. Étant donné que RISPERDAL CONSTA® agit principalement sur le cerveau, il est possible qu'il interfère avec d'autres substances qui agissent aussi sur le cerveau.
- Les agonistes de la dopamine, tels que la lévodopa (un médicament utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson), car ils peuvent diminuer l'effet de RISPERDAL CONSTA®. De plus, RISPERDAL CONSTA® peut modifier les effets des médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson.
- Les phénothiazines et certains médicaments pour le cœur (p. ex. antihypertenseurs, antiarythmiques ou bêtabloquants), car ils peuvent interagir avec RISPERDAL CONSTA® et faire diminuer la tension artérielle de manière excessive.
- RISPERDAL CONSTA® doit être utilisé avec prudence lors de la prise de traitements qui peuvent modifier l'activité électrique cardiaque (allongement de l'intervalle QT), tels que, mais sans s'y limiter : les traitements pour le paludisme, pour les troubles du rythme cardiaque, pour les allergies, les autres antipsychotiques, les antidépresseurs, les diurétiques et les autres médicaments modifiant les sels du corps (sodium, potassium, magnésium).
- La carbamazépine et le topiramate (médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives), car ils peuvent modifier l'effet de RISPERDAL CONSTA®.
- PROZAC (fluoxétine), PAXIL (paroxétine) (antidépresseurs) et CLOZARIL (clozapine) (antipsychotique) car ils peuvent augmenter le taux sanguin de RISPERDAL CONSTA®.
- LASIX (furosémide) : Les études menées auprès de patients âgés atteints de démence ont démontré que la prise de rispéridone 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 hausse du taux de décès.
- L'itraconazole et le kétoconazole, des médicaments pour le traitement des infections fongiques.
- Certains médicaments utilisés dans le traitement du VIH/sida, comme NORVIR (ritonavir).
- Le vérapamil, un médicament pour traiter l'hypertension artérielle et/ou les anomalies du rythme cardiaque.
- La sertraline et la fluvoxamine, des médicaments utilisés pour traiter la dépression et d'autres troubles psychiatriques.
- La rifampicine, un médicament utilisé dans le traitement de certaines infections.
- La prudence est de mise lorsque RISPERDAL CONSTA® est utilisé en concomitance avec des médicaments qui augmentent l'activité du système nerveux central (psychostimulants comme le méthylphénidate).

### **Comment recevoir RISPERDAL CONSTA®?**

RISPERDAL CONSTA® est un médicament à longue durée d'action. Il sera administré :

- par un professionnel de la santé

- en injection dans le muscle (intramusculaire) situé dans la partie supérieure du bras ou dans le côté supérieur et externe de la fesse.

**Si vous n'avez jamais reçu RISPERDAL CONSTA® ou de la rispéridone :**

- votre médecin devra s'assurer que vous tolérez le médicament. Vous recevrez la rispéridone en pilule que vous devrez prendre oralement (par la bouche) tous les jours pendant quelques jours avant de commencer à recevoir RISPERDAL CONSTA®. Il est possible que vous deviez continuer de prendre le médicament par voie orale pendant quelques semaines après avoir entrepris le traitement par RISPERDAL CONSTA®.

Il est important de recevoir toutes les doses prévues au calendrier. Si vous ne pouvez pas vous rendre à votre rendez-vous, assurez-vous d'appeler votre médecin immédiatement pour fixer un autre rendez-vous aussitôt que possible.

**Dose habituelle chez l'adulte**

Toutes les deux semaines : 25-50 mg (administrés dans le haut du bras ou de la fesse)  
Chez certains patients, une dose plus faible de 12,5 mg pourrait être administrée.

Votre médecin a déterminé la dose qui vous convenait le mieux. Votre dose peut être augmentée ou diminuée en fonction :

- des autres affections médicales dont vous pourriez être atteint;
- de la façon dont vous répondez au médicament.

**Surdose**

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de RISPERDAL CONSTA®, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Les patients qui ont reçu trop de rispéridone peuvent présenter les symptômes suivants :

- conscience réduite
- envie de dormir
- tremblement excessif
- raideur musculaire excessive
- rythme cardiaque rapide
- battements de cœur irréguliers ou d'autres symptômes de battements du cœur irréguliers, tels que sensation de tête légère ou évanouissement
- étourdissements ou sensation de tête légère lors du passage à la position debout.

Des cas de conduction électrique anormale dans le cœur (allongement de l'intervalle QT) et de crises convulsives ont été signalés.

**Dose non reçue**

Il est important de ne pas manquer une dose prévue.

Si vous ne pouvez pas vous présenter à un rendez-vous, appelez immédiatement votre médecin pour fixer un autre rendez-vous le plus tôt possible. Votre médecin décidera de ce que vous devrez faire par la suite.

Si vous cessez de vous présenter pour les injections, il se peut que vos symptômes réapparaissent. Vous ne devez pas arrêter de recevoir ce médicament à moins que votre médecin vous le demande.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RISPERDAL CONSTA®?

Lorsque vous recevez RISPERDAL CONSTA®, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent :

- symptômes du rhume,
- difficulté à s'endormir ou à rester endormi,
- dépression,
- anxiété,
- tremblements,
- augmentation de la production de salive,
- bave,
- mal de tête,
- pneumonie,
- infection urinaire,
- symptômes rappelant ceux de la grippe,
- fièvre (informez immédiatement votre médecin si une fièvre ou une infection se déclare durant votre traitement par ce médicament),
- anémie,
- agitation,
- activité ou excitation excessive, parfois accompagnée d'idées fausses (croire des choses qui ne sont pas vraies) ou d'hallucinations (voir, ressentir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas),
- perte de poids,
- mouvements incontrôlables du visage ou du corps, rigidité musculaire,
- lenteur des mouvements et raideur ou spasmes musculaires,
- vision trouble,
- accélération de la fréquence cardiaque,
- tension artérielle basse, (des étourdissements soudains ou une sensation soudaine de tête légère pourraient survenir lorsque vous vous levez rapidement après avoir été assis ou allongé longtemps),
- tension artérielle élevée,
- maux d'estomac,
- nausées et vomissements,
- constipation,
- diarrhée,
- indigestion,
- bouche sèche,
- pertes d'urine,
- enflure du corps, des bras ou des jambes,
- manque d'énergie,
- fatigue,
- réaction au point d'injection, y compris douleur, démangeaisons ou enflure,
- taux faible de sucre dans le sang (hypoglycémie), diabète ou aggravation du diabète
  - on a également signalé un taux élevé de sucre dans le sang; consultez votre médecin si vous éprouvez des symptômes tels qu'une soif excessive ou un besoin excessif d'uriner
- taux élevé de cholestérol ou de corps gras (triglycérides) dans le sang,
- difficulté à se concentrer,
- nervosité,
- démangeaisons,

- enflure des articulations ou des chevilles,
- irrégularité des battements du cœur,
- modifications de la température corporelle,
- une occlusion intestinale causée par un transit inadéquat peut se produire, quoique très rarement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b> Éruption cutanée seule		✓	
<b>Dystonie</b> : mouvements de torsion incontrôlables pouvant altérer la posture ou toucher le visage, y compris les yeux, la bouche, la langue et la mâchoire		✓	
<b>PEU FRÉQUENT</b> <b>Crises convulsives</b> : perte de conscience avec tremblements incontrôlables			✓
<b>Dyskinésie tardive</b> : contractions musculaires involontaires ou mouvements inhabituels ou anormaux du visage ou de la langue ou d'autres parties du corps		✓	
<b>Réactions allergiques sévères</b> : fièvre, difficulté à avaler ou à respirer, essoufflement, chute de la tension artérielle, mal de cœur et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
<b>Dysphagie</b> : difficulté à avaler pouvant faire en sorte que de la nourriture ou des liquides aillent dans les poumons		✓	
<b>RARE</b> <b>Pancréatite (inflammation du pancréas)</b> : douleurs abdominales hautes intenses, fièvre, pouls rapide, nausées et vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher			✓
<b>Jaunisse</b> : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée			✓
<b>Rhabdomyolyse (dégradation d'un muscle endommagé)</b> : sensibilité musculaire, faiblesse, urine brun-rouge (couleur du thé)			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>Caillots de sang</b> : enflure, douleur et rougeur au bras ou à une jambe pouvant être chaud au toucher. Vous pourriez éprouver soudainement des douleurs à la poitrine, de la difficulté à respirer ou des palpitations cardiaques.			✓
État de confusion, conscience réduite, forte fièvre ou raideur musculaire prononcée			✓
<b>Leucopénie/neutropénie (diminution du nombre de globules blancs dans le sang)</b> : infection, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe			✓
<b>TRÈS RARE</b> Complications mettant la vie en danger dues à un diabète non maîtrisé, par exemple : essoufflement, confusion et perte de connaissance			✓
Changements marqués de la température corporelle (habituellement lorsque plusieurs facteurs se présentent en même temps, y compris l'exposition à des températures extrêmes de chaleur ou de froid)			✓
Perte de vision ou cécité soudaines			✓
<b>Priapisme</b> : érection du pénis prolongée (plus de 4 heures) et douloureuse			✓
<b>Accidents vasculaires cérébraux (AVC)</b> : faiblesse ou engourdissement soudain du visage, des bras ou des jambes, en particulier si c'est d'un seul côté, confusion soudaine, troubles de l'élocution ou de la compréhension; difficulté soudaine à marcher ou perte d'équilibre ou de la coordination; étourdissements soudains ou mal de tête intense et soudain sans cause apparente			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Ecchymoses se produisant facilement, saignements excessifs		✓	
Réactions au site d'injection pouvant nécessiter des soins médicaux, notamment accumulation de pus due à une infection bactérienne, infection profonde de la peau, poche ou bosse sous la peau, accumulation de sang ou ecchymose grave, cellules ou tissus morts ou ulcération de la peau		✓	
Symptômes de dégradation musculaire tels que douleur, faiblesse et enflure des muscles – peuvent être détectés par des analyses de sang/peuvent entraîner une insuffisance rénale			✓
Réactions allergiques graves, même si vous avez précédemment toléré la rispéridone orale ou la palipéridone orale; les symptômes d'allergie comprennent : éruption cutanée, enflure de la gorge, démangeaisons ou difficulté à respirer. Ces symptômes peuvent indiquer une réaction allergique grave.			✓
<b>Catatonie</b> : être incapable de bouger ou de réagir tout en étant éveillé		✓	
<b>Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)</b> : rigidité ou inflexibilité prononcée des muscles, avec forte fièvre, battements irréguliers ou rapides du cœur, transpiration, confusion ou altération de la conscience			✓
<b>Réactions cutanées graves</b> : fièvre, éruption cutanée sévère, enflure des ganglions lymphatiques, sensation d'être grippé, ampoules et peau qui pèle, pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales et se propager à d'autres parties du corps, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne à la poitrine, sensation de soif, mictions (fait d'uriner) moins fréquentes et moins abondantes			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables)) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### **Conservation**

Gardez RISPERDAL CONSTA® :

- au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
- si la réfrigération n'est pas possible, conservez-le à une température ne dépassant pas 25 °C, à l'abri de la lumière, pendant une durée maximale de sept jours. Il ne faut pas exposer le produit non réfrigéré à des températures excédant 25 °C.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

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

#### **Pour en savoir plus sur RISPERDAL CONSTA® :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada ([produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp](http://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp)), sur le site du fabricant ([www.janssen.com/canada](http://www.janssen.com/canada)), ou encore en composant le 1-800-567-3331 ou le 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc.  
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Marques de commerce utilisées sous licence. Toutes les autres marques de commerce de tierces parties sont détenues par leurs propriétaires respectifs.

Dernière révision : 18 décembre 2020