

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr **LONGAVO^{MC}**

suspension de rispéridone injectable à libération prolongée

Seringue unidose préremplie contenant 50 mg / 0,14 mL, 75 mg / 0,21 mL, 100 mg / 0,28 mL ou
125 mg / 0,35 mL pour usage sous-cutané

Antipsychotique

Teva Canada Limitée
Toronto (Ontario) M1B 2K9

Date d'autorisation initiale :
2025-06-18

Fabriqué pour
Teva Canada Innovation
Montréal (Québec) H2Z 1S8

Numéro de contrôle de la présentation : 259861

Modifications majeures récentes apportées à la monographie

Sans objet

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections sans objet au moment de la préparation de la plus récente monographie autorisée ne figurent pas aux présentes.

Modifications majeures récentes apportées à la monographie	2
Table des matières.....	2
Partie 1 : Renseignements pour le professionnel de la santé.....	4
1 Indications.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2. Contre-Indications	4
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	5
4 Posologie et administration	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	16
5 Surdosage.....	16
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	17
7 Mises en garde et précautions	18
7.1 Populations et cas particuliers.....	27
7.1.1 Grossesse.....	27
7.1.2 Allaitement	29
7.1.3 Enfants.....	29
7.1.4 Personnes âgées.....	30
8 Effets indésirables	32
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	32
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	32
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	36
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	39
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	41
9 Interactions médicamenteuses	43
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	43
9.3 Interactions médicament-comportement.....	44
9.4 Interactions médicament-médicament	44
9.5 Interactions médicament-aliments	49
9.6 Interactions médicament-herbes médicinales	49

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	49
10 Pharmacologie clinique.....	49
10.1 Mode d'action.....	49
10.2 Pharmacodynamie	50
10.3 Pharmacocinétique.....	50
11 Conservation, stabilité et mise au rebut	54
Partie 2 : Renseignements scientifiques	55
13 Renseignements pharmaceutiques	55
14 Essais cliniques	56
14.1 Plan des essais et démographie des études	56
16 Toxicologie non clinique	58
Renseignements sur le médicament, à l'intention des patients.....	62

Partie 1 : Renseignements pour le professionnel de la santé

1 Indications

LONGAVO (suspension de rispéridone injectable à libération prolongée) est indiquée pour le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

Chez les adultes préalablement stables sous rispéridone orale, LONGAVO s'est révélé supérieur au placebo pour retarder la survenue d'une rechute imminente.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : LONGAVO n'est pas approuvé pour le traitement des patients souffrant de démence liée à la psychose (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, 7.1.4 Personnes âgées, 14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Les études cliniques sur l'emploi de LONGAVO dans le traitement de la schizophrénie ne comprenaient pas de patients de plus de 65 ans, si bien qu'on ne peut pas savoir si ces patients répondent différemment ou non des plus jeunes. LONGAVO doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2. Contre-Indications

LONGAVO est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à la rispéridone et à son métabolite – la palipéridone – (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité](#)), ainsi qu'à tout ingrédient, médicinal ou non, de la préparation et aux constituants du contenant. Pour la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence

Chez les patients âgés atteints de démence, le traitement par un antipsychotique atypique entraîne un risque de décès plus élevé que l'administration d'un placebo. En effet, une analyse de 13 essais contrôlés par placebo portant sur différents antipsychotiques atypiques (durée modale du traitement de 10 semaines) a révélé un taux de mortalité moyen 1,6 fois plus élevé chez les patients traités par le médicament à l'étude plutôt que par le placebo. Bien que de causes variables, la plupart des décès semblaient être d'origine cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex. pneumonie) (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

LONGAVO n'est pas indiqué dans le traitement des patients atteints de démence liée à la psychose.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- Avant d'amorcer le traitement par LONGAVO chez un patient qui n'a jamais pris de rispéridone, vérifier si ce dernier tolère la rispéridone orale.
- Lors du changement de voie d'administration, le patient ne doit recevoir ni dose d'attaque, ni dose supplémentaire de rispéridone orale.
- Chaque injection, administrée par un professionnel de la santé une fois par mois par voie sous-cutanée exclusivement, doit être faite à l'aide de la seringue préremplie munie de l'aiguille de sûreté qui l'accompagne. Ne pas administrer par une autre voie que la voie sous-cutanée.
- Avant d'injecter la suspension, il faut secouer la seringue d'un mouvement énergique vers le bas, afin d'amener la bulle dans le capuchon (voir [4.4 Administration](#)). La dose administrée pourrait être incomplète si la bulle n'a pas atteint le capuchon de la seringue.
- Administrer avec prudence chez les patients sujets à l'hypotension, les personnes âgées et les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.
- De très rares cas d'hypersensibilité grave survenue à la suite d'une injection de rispéridone ont été signalés durant la période de pharmacovigilance chez des patients qui avaient précédemment toléré la rispéridone ou la palipéridone orales. Il faut éviter d'exposer les patients que l'on soupçonne être hypersensibles ou qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité à l'un ou l'autre des excipients du produit (voir [2. CONTRE-INDICATIONS, 6](#)

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

- LONGAVO doit être administré par voie sous-cutanée seulement, dans la région abdominale ou dans la partie supérieure du bras. Aucune autre voie d'administration ne doit être utilisée.
- Chaque injection doit être administrée par un professionnel de la santé, à l'aide de la seringue préremplie munie de l'aiguille de sûreté qui l'accompagne.
- Avant d'administrer LONGAVO à un patient qui n'a jamais reçu de rispéridone auparavant, vérifier, à l'aide de rispéridone orale, si le patient en question tolère ce médicament.

LONGAVO peut être administré :

- Une fois par mois à raison de : 50 mg / 0,14 mL, 75 mg / 0,21 mL, 100 mg / 0,28 mL, 125 mg / 0,35 mL

Passage de la rispéridone orale à LONGAVO

D'après les données d'une étude de modélisation et simulation (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)), l'administration de LONGAVO aux doses mensuelles correspondantes indiquées ci-dessous permet d'atteindre, durant le traitement d'entretien, une exposition à l'entité active à l'équilibre similaire à celle observée chez les patients préalablement stables sous diverses doses orales de rispéridone.

Tableau 1 – Guide posologique pour l'administration de LONGAVO, d'après les données d'une étude de modélisation et simulation à l'état d'équilibre

Schéma posologique	Doses de LONGAVO			
	Dose mensuelle de LONGAVO Injectable*	50 mg	75 mg	100 mg
	Doses orales comparables			
Dose quotidienne de rispéridone orale	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg

*Administrer 1 dose par mois.

Les patients stables sous des doses orales de rispéridone inférieures à 2 mg/jour ou supérieures à 5 mg/jour pourraient ne pas être candidats au traitement par LONGAVO.

D'après les données d'une étude de modélisation et simulation, il n'est pas recommandé d'administrer une dose d'attaque (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

- **Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir [1 INDICATIONS, 1.1 Enfants](#) et [7.1.3 Enfants](#)).
- **Personnes âgées :** Les études cliniques sur l'emploi de LONGAVO dans le traitement de la schizophrénie ne comprenaient pas de patients de plus de 65 ans (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). En général, il faut se montrer prudent dans le choix de la dose chez les personnes âgées. La dose initiale devrait se situer dans la région inférieure de la gamme posologique (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **Recommandations posologiques pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique**

LONGAVO n'ayant pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, ce médicament doit être utilisé avec prudence dans ces populations particulières (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers](#)).

Avant d'envisager un traitement par LONGAVO chez ces patients, il faut en établir la tolérabilité au moyen de rispéridone orale. Pour ce faire, on recommande d'administrer au patient de la rispéridone orale, en augmentant la dose prudemment et graduellement jusqu'à concurrence d'au moins 2 mg par jour ; si le patient tolère bien la dose de 2 mg, on pourra alors envisager la substitution d'un traitement par LONGAVO, que l'on amorcera à la dose la plus faible, soit 50 mg / 0,14 mL une fois par mois.

- **Recommandations posologiques en cas d'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 ou d'inducteurs puissants du CYP3A4**
- *Coadministration avec un inhibiteur puissant du CYP2D6*

Si l'on envisage un traitement par la fluoxétine ou la paroxétine, on peut, avant la date prévue pour ce traitement, réduire la dose de LONGAVO, afin de compenser l'augmentation prévue des concentrations plasmatiques de rispéridone.

Lorsqu'un traitement par la fluoxétine ou la paroxétine est amorcé chez un patient qui reçoit LONGAVO à la dose recommandée de 50 mg / 0,14 mL une fois par mois, on recommande de poursuivre ce traitement à cette dose, sauf si une interruption du traitement par LONGAVO est jugée cliniquement nécessaire (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Les effets potentiels de l'interruption d'un traitement concomitant par la fluoxétine ou la paroxétine sur la pharmacocinétique de la rispéridone et de la 9-hydroxyrispéridone n'ont pas été étudiés.

- *Coadministration avec un inducteur puissant du CYP3A4*

Les patients qui commencent un traitement concomitant par la carbamazépine ou un autre inducteur connu des enzymes hépatiques doivent être surveillés de près pendant les 4 à 8 premières semaines, car un ajustement de la dose de LONGAVO pourrait s'avérer nécessaire. On pourrait alors envisager soit de l'augmenter, soit d'administrer de la rispéridone orale en sus.

Lorsque l'on met fin au traitement par la carbamazépine ou un autre inducteur du CYP3A4, il faut réévaluer la dose de LONGAVO et la réduire au besoin. Afin de compenser l'augmentation prévue des concentrations plasmatiques de rispéridone et de 9-hydroxyrispéridone consécutive à l'interruption du traitement par la carbamazépine ou un autre inducteur du CYP3A4, on peut, au moment où l'on met fin à ce traitement, réduire la dose de LONGAVO que reçoit le patient. Toutefois, dans le cas des patients qui reçoivent LONGAVO à la dose recommandée de 50 mg / 0,14 mL une fois par mois, on recommande de poursuivre ce traitement à cette dose, sauf si une interruption du traitement est jugée cliniquement nécessaire (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Les effets potentiels de l'interruption d'un traitement concomitant par la carbamazépine sur la pharmacocinétique de la rispéridone et de la 9-hydroxyrispéridone n'ont pas été étudiés.

- **Remplacement d'un antipsychotique par un autre**

Il n'existe pas de données portant spécifiquement sur la substitution de LONGAVO à un autre antipsychotique chez les schizophrènes ou sur l'administration de LONGAVO en concomitance avec d'autres antipsychotiques.

L'interruption du traitement antipsychotique antérieur doit être faite conformément aux directives des renseignements thérapeutiques appropriés.

4.4 Administration

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ QUI EFFECTUE L'ADMINISTRATION

MODE d'EMPLOI

Avant d'administrer LONGAVO pour la première fois, assurez-vous d'avoir lu toutes les étapes ci-dessous.

- Pour injection sous-cutanée seulement. N'utilisez aucune autre voie d'injection.
- Doit être administré par un professionnel de la santé uniquement.

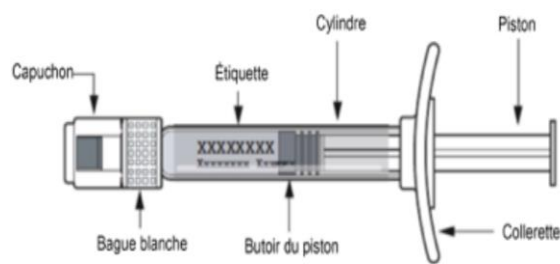
- Laissez LONGAVO atteindre la température ambiante pendant au moins 30 minutes avant l'administration.
- À titre de protection universelle, portez toujours des gants.

ÉTAPE 1

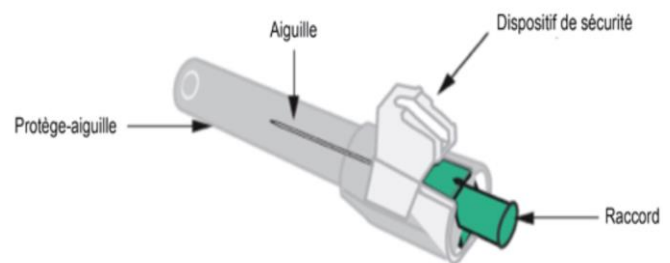
Vérifier que la trousse LONGAVO contient bien :

- Une seringue unidose stérile en verre préremplie
- Une aiguille stérile de 5/8 po et de calibre 21

Ne substituez aucun composant de la trousse d'administration par un autre.



Seringue préremplie



Aiguille de sûreté

ÉTAPE 2

Sortez la trousse LONGAVO du réfrigérateur et laissez l'emballage reposer à la température ambiante pendant au moins 30 minutes, afin qu'il atteigne 20 °C à 25 °C.



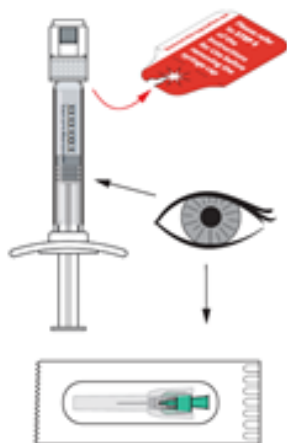
À la température ambiante.

Remarque : LONGAVO doit avoir atteint la température ambiante avant l'administration, car il est solide au réfrigérateur. Ne réchauffez pas l'emballage d'une autre manière et laissez-le à l'abri de la lumière.

ÉTAPE 3

Inspectez la seringue : le médicament doit être blanc à blanc cassé, de couleur opaque et ne doit pas contenir de particules étrangères. Vérifiez que la taille de l'aiguille inscrite sur l'étiquette est

21G x 5/8". N'utilisez pas le produit si l'un des composants de la trousse est endommagé ou que la date de péremption est échuë.



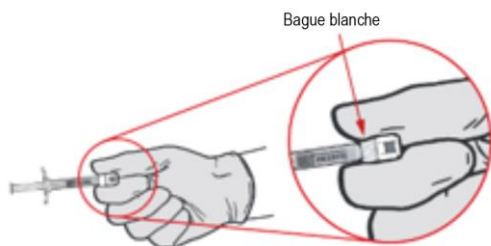
ÉTAPE 4

Retirez la languette de papier de la pochette de l'aiguille afin d'exposer le raccord de l'aiguille de sûreté. Mettez l'aiguille de sûreté de côté jusqu'à l'étape 7.

ÉTAPE 5

IMPORTANT : Cette étape doit être effectuée pour assurer l'administration complète de la dose.
LONGAVO est visqueux. De petites secousses vigoureuses vers le bas sont nécessaires pour amener la bulle au niveau du capuchon de la seringue. La dose administrée pourrait être incomplète si la bulle n'a pas atteint le capuchon de la seringue.

Tenez la seringue fermement par la bague blanche.



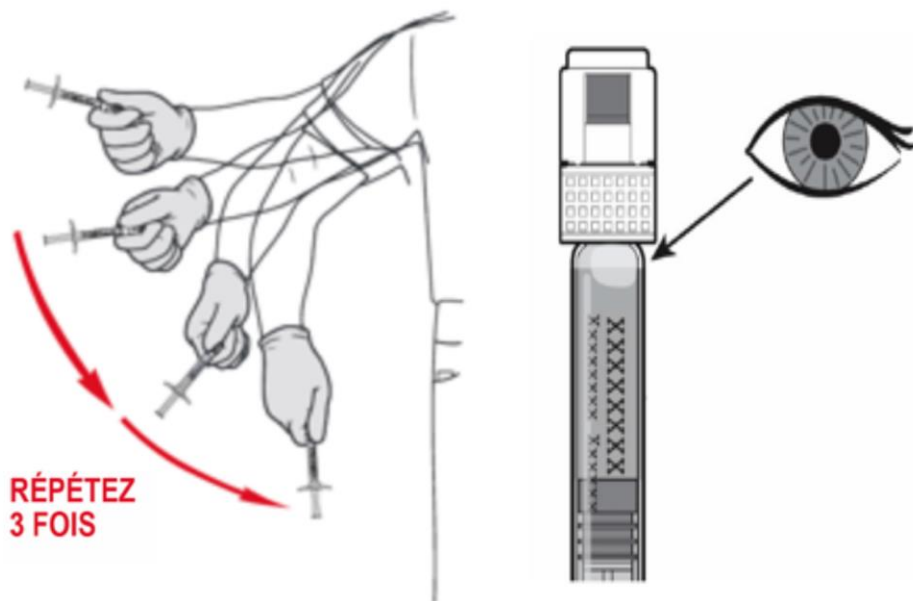
Secouez la seringue trois fois vers le bas vigoureusement, afin d'amener la bulle dans le capuchon.

- Secouez la seringue d'un mouvement énergique vers le bas, afin d'amener la bulle dans le capuchon.
- Répétez ce mouvement 3 fois, afin que de vous assurer que la bulle a bien atteint le capuchon de la seringue.

Remarque : La force requise peut être plus facile à déployer si vous effectuez ce mouvement debout.

Vérifiez que la bulle a atteint le capuchon de l'aiguille.

- La bulle aura une apparence partiellement opaque.
- Elle pourrait être plus facile à voir si vous tenez la seringue devant une source de lumière ou un fond noir.
- Si la bulle n'a pas atteint le capuchon, répétez l'étape 5 jusqu'à ce soit le cas.



Secouez vigoureusement la seringue vers le bas d'un geste ample.

ÉTAPE 6

Maintenez la seringue à la verticale en la tenant par la bague blanche et **brisez le capuchon d'un coup sec.**

Ne touchez pas l'extrémité de la seringue, afin d'éviter toute contamination.

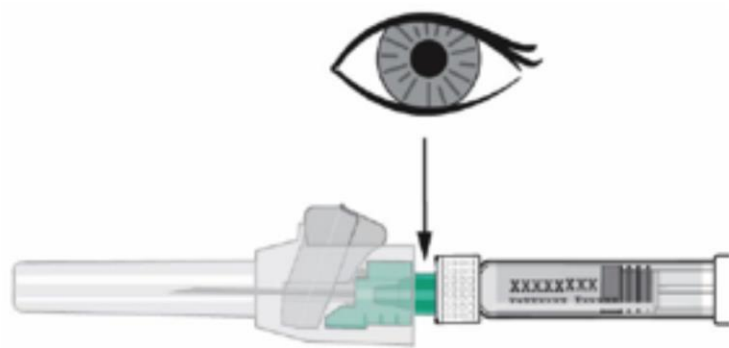
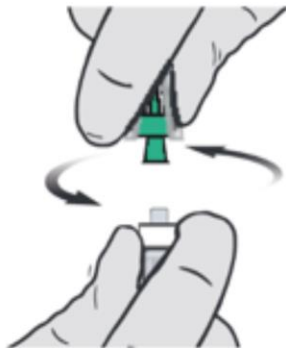


ÉTAPE 7

Fixez l'aiguille à la seringue.

- Tenez la seringue à la verticale, bague blanche vers le haut.
- Enfoncez le raccord vert de l'aiguille de sûreté dans la bague blanche de la seringue et, **tout en tenant la bague blanche entre les doigts**, vissez l'aiguille de sûreté en effectuant un mouvement de rotation jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.

Vérifiez que le raccord de l'aiguille n'est pas endommagé.



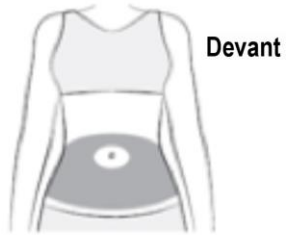
ÉTAPE 8

Choisissez un point d'injection dans l'une des régions suivantes :

- Région stomacale (abdomen) autour du nombril
- Arrière de la partie supérieure du bras, du côté externe

N'injectez pas LONGAVO ailleurs que dans les régions susmentionnées.

N'injectez pas LONGAVO dans une zone sensible, rouge ou indurée, ou encore dans une zone présentant une contusion, une callosité, un tatouage, une cicatrice ou des vergetures.



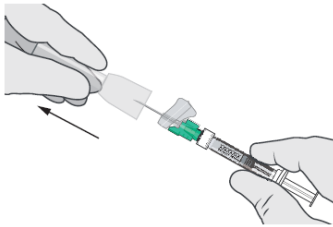
ÉTAPE 9

Nettoyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.

ÉTAPE 10

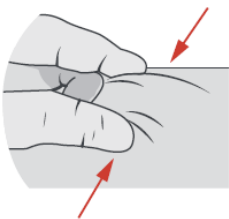
Retirez le protège-aiguille du raccord vert, afin d'exposer l'aiguille.

Si vous remarquez des bulles d'air, ne les expulsez pas.



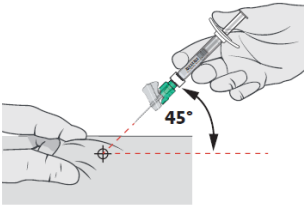
ÉTAPE 11

De votre main libre, pincez au moins 1 pouce de la peau nettoyée qui entoure le point d'injection.



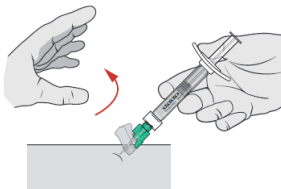
ÉTAPE 12

Enfoncez complètement l'aiguille dans le tissu sous-cutané (l'angle d'injection dépendra de l'épaisseur du tissu sous-cutané). N'appuyez pas sur le piston.



ÉTAPE 13

Relâchez le pli de peau une fois que l'aiguille est dans le tissu sous-cutané.

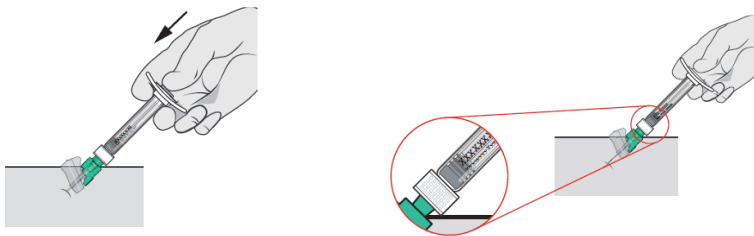


ÉTAPE 14

Injectez le médicament

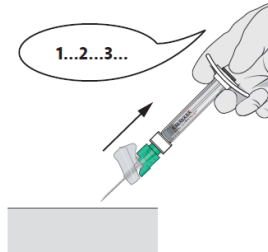
- Appuyez sur le piston lentement mais fermement, à un débit constant, jusqu'à ce que la dose complète soit administrée.
- Injectez la dose complète en une seule fois, sans interruption.
- Vérifiez que le butoir du piston a atteint la bague blanche.

IMPORTANT : LONGAVO est visqueux. Pendant l'administration de la dose, une résistance se fera sentir. N'appuyez pas sur le piston trop fort pour tenter d'administrer LONGAVO plus vite.



ÉTAPE 15

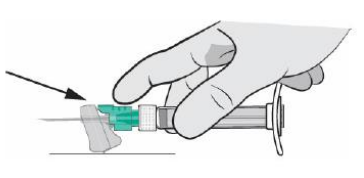
Une fois toute la dose administrée, attendez 2 ou 3 secondes avant de retirer l'aiguille. Retirez lentement l'aiguille du point d'injection, en la maintenant dans le même angle que lors de l'insertion.



ÉTAPE 16

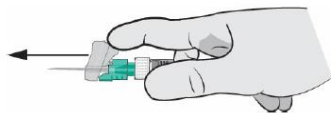
Activez (refermez) le dispositif de sécurité de l'aiguille de **l'une** des deux manières suivantes :

- **Activation sur une surface** : Placez le dispositif de sécurité de l'aiguille sur une surface plane et tirez la seringue vers vous jusqu'à ce que l'extrémité de l'aiguille soit couverte.



OU

- **Activation à l'aide de l'index ou du pouce** : Avec le pouce ou l'index, appuyez sur le dispositif de sécurité vers l'avant, jusqu'à ce que l'extrémité de l'aiguille soit couverte.



Un déclic se fera entendre une fois l'aiguille fermement engagée dans le dispositif de sécurité. Jetez toutes les seringues et leurs composants dans un contenant pour objets pointus et tranchants sécuritaire.

4.5 Dose oubliée

Si une dose a été omise, la prochaine doit être administrée le plus tôt possible et l'horaire des doses subséquentes doit être ajusté en conséquence. Ne pas dépasser la fréquence recommandée.

5 Surdosage

Aucun cas de surdosage de LONGAVO n'a été signalé dans les études effectuées avant la commercialisation. Étant donné que LONGAVO doit être administré par un professionnel de la santé, le risque de surdosage provoqué par une erreur du patient est faible.

Bien que la probabilité de surdosage soit moins élevée avec les préparations parentérales qu'avec les préparations orales, le paragraphe ci-dessous fournit des renseignements de référence sur le surdosage oral de rispéridone.

Des cas de surdosage ont été signalés avec la rispéridone orale ; les doses en question allaient de 20 mg à 360 mg. En général, les signes et symptômes signalés étaient les mêmes que ceux résultant d'une exagération des effets pharmacologiques connus, soit la somnolence, la sédation, la tachycardie, l'hypotension et des symptômes extrapyramidaux. Prolongation de l'intervalle QT, élargissement du complexe QRS, convulsions, hyponatrémie et hypokaliémie ont également été signalés dans des cas de surdosage. Des torsades de pointes associées à un surdosage combiné de rispéridone et de paroxétine orales ont aussi été signalées.

Traitement du surdosage

En cas de surdosage aigu, dégager les voies respiratoires et en maintenir la perméabilité, afin d'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. En cas d'administration d'un antiarythmique, il faut savoir que le disopyramide, le procaïnamide et la quinidine comportent un risque théorique de prolongation de l'intervalle QT, effet qui peut s'ajouter à celui de la rispéridone. De manière semblable, on peut raisonnablement s'attendre à ce que les propriétés alphabloquantes du brétylium s'ajoutent à celles de la rispéridone et qu'une hypotension problématique s'ensuive.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la rispéridone, aussi des mesures de soutien appropriées doivent-elles être mises en place. L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles que l'administration de liquides intraveineux et/ou d'agents sympathomimétiques (l'épinéphrine 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 par la rispéridone). En cas de symptômes extrapyramidaux graves, on doit administrer un agent anticholinergique. Le patient doit demeurer sous surveillance continue et contrôle médical étroits jusqu'à son rétablissement.

Tenir compte de la possibilité de surdosage multiple et, dans l'évaluation des besoins du patient en matière de traitement du surdosage et de récupération, prendre en considération le fait que LONGAVO est un agent à action prolongée.

Pour prendre connaissance des renseignements les plus récents sur les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou contactez Santé Canada au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux
Pour usage sous-cutané uniquement, dans la région abdominale ou la partie supérieure du bras	Suspension injectable à libération prolongée de 50 mg / 0,14 mL, 75 mg / 0,21 mL, 100 mg / 0,28 mL, 125 mg / 0,35 mL	Copolymères mPEG-PDL ^a et PDL-PEG-PDL ^b et diméthylsulfoxyde

^a Méthoxy-poly(éthylèneglycol)-co-poly(D,L-lactide)

^b Poly(D,L-lactide)-co-poly(éthylèneglycol)-co-poly(D,L-lactide)

LONGAVO est fait de copolymères mPEG-PDL et PDL-PEG-PDL et de diméthylsulfoxyde contenue dans les diverses teneurs de rispéridone est indiquée dans le [Tableau 3](#).

Tableau 3 – Composition de LONGAVO et volume de remplissage

Rispéridone (mg/mL)	Copolymères mPEG-PDL et PDL-PEG-PDL (mg)	Diméthylsulfoxyde (mg)	Volume total (mL)
50/0,14	42	75	0,14
75/0,21	63	113	0,21
100/0,28	83	150	0,28
125/0,35	104	188	0,35

La suspension injectable à libération prolongée LONGAVO (rispéridone) est une suspension opaque visqueuse blanche à blanc cassé, pour administration sous-cutanée. Elle est offerte en teneurs de 50 mg / 0,14 mL, 75 mg / 0,21 mL, 100 mg / 0,28 mL et 125 mg / 0,35 mL.

Boîtes de doses unitaires contenant :

- une seringue préremplie renfermant une dose unique de 50 mg / 0,14 mL et une aiguille de 5/8 po et de calibre 21
- une seringue préremplie renfermant une dose unique de 75 mg / 0,21 mL et une aiguille de 5/8 po et de calibre 21
- une seringue préremplie renfermant une dose unique de 100 mg / 0,28 mL et une aiguille de 5/8 po et de calibre 21
- une seringue préremplie renfermant une dose unique de 125 mg / 0,35 mL et une aiguille de 5/8 po et de calibre 21

Le capuchon de la seringue préremplie n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

7 Mises en garde et précautions

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Régulation de la température corporelle

Les antipsychotiques ont été associés à une perturbation de la capacité de l'organisme à diminuer la température centrale du corps. Il est donc recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit LONGAVO à des patients qui seront exposés à des conditions pouvant favoriser une élévation ou une baisse de la température corporelle centrale (activité physique intense, exposition à une chaleur ou à un froid extrêmes, prise concomitante de médicaments ayant une activité anticholinergique) ou qui sont sujets à la déshydratation.

Chutes

Des cas de somnolence, d'hypotension orthostatique et d'instabilité motrice et sensorielle ont été signalés lors de l'utilisation d'antipsychotiques, dont la rispéridone. Ces effets peuvent causer des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures liées aux chutes. Dans le cas des patients (les personnes âgées en particulier) exposés à une exacerbation de ces effets en raison d'une maladie ou d'un état quelconques ou de la prise de médicaments, le risque de chute doit être évalué lors de l'amorce du traitement par LONGAVO, et périodiquement si le traitement antipsychotique est de longue durée.

Carcinogénèse et génotoxicité

Pour les données obtenues chez l'animal, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil cardiovasculaire

Hypotension orthostatique

La rispéridone peut produire une hypotension orthostatique associée à des étourdissements et à de la tachycardie. De rares cas de syncope, d'arythmies cardiaques et de bloc AV du premier degré ont été signalés. Une hypotension cliniquement importante a également été observée après la commercialisation à la suite de l'utilisation de rispéridone orale en concomitance avec un traitement antihypertenseur.

LONGAVO doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, antécédents d'infarctus du myocarde ou de myocardopathie ischémique, maladie vasculaire cérébrale, troubles de la conduction) ou d'une affection telle que déshydratation ou hypovolémie ainsi que chez les personnes âgées et les insuffisants hépatiques ou rénaux.

Il faut à tout prix veiller à éviter l'hypotension chez les patients qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale ou de cardiopathie ischémique, de même que chez les patients qui prennent des antihypertenseurs. Une surveillance des signes vitaux orthostatiques doit être envisagée chez tous ces patients et, en cas d'hypotension, il faut songer à réduire la dose.

Intervalle QT

Comme dans le cas des autres antipsychotiques, il faut faire preuve de prudence lorsque l'on prescrit LONGAVO à un patient qui a des antécédents d'arythmies cardiaques, qui souffre du syndrome du QT long congénital ou qui prend concomitamment des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Risque d'altération des fonctions cognitive et motrice

Une étude à double insu avec témoin placebo a fait état de cas de somnolence, de sédation et d'étourdissements chez des patients recevant LONGAVO (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)).

Comme les autres antipsychotiques, LONGAVO est susceptible d'altérer le jugement, la pensée et les aptitudes motrices. Il faut donc avertir les patients de s'abstenir de conduire ou d'utiliser

des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que LONGAVO n'affecte pas leur capacité à entreprendre de telles activités.

Système endocrinien et métabolisme

Conscientiser les patients sur le risque d'altérations métaboliques et leur montrer comment reconnaître les signes d'hyperglycémie et de diabète ainsi que la nécessité de surveiller certains paramètres particuliers, tels que la glycémie, les lipides et le gain pondéral.

Dyslipidémie

Des cas d'altérations indésirables des lipides ont été observés chez des patients sous antipsychotiques atypiques.

Hyperglycémie et diabète

Des cas d'hyperglycémie, de diabète et d'exacerbation d'un diabète préexistant, parfois graves et associés à une acidocétose, à un coma hyperosmolaire ou au décès, ont été signalés chez des patients traités par des antipsychotiques atypiques, y compris LONGAVO.

Des cas d'acidocétose diabétique sont survenus à la suite de l'administration d'antipsychotiques chez des patients qui n'avaient par d'antécédents connus d'hyperglycémie. Les patients sous antipsychotiques doivent faire l'objet d'une surveillance clinique appropriée, conformément aux lignes directrices relatives à l'antipsychotique utilisé (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

L'augmentation possible du risque sous-jacent de diabète chez les schizophrènes et l'augmentation de la fréquence du diabète dans la population générale compliquent l'évaluation de la relation entre l'utilisation d'antipsychotiques atypiques et les anomalies de la glycémie.

Bien que ces facteurs de confusion nous empêchent de saisir exactement la relation entre l'utilisation d'antipsychotiques atypiques et les effets indésirables liés à l'hyperglycémie, les études épidémiologiques donnent à penser que les patients qui reçoivent ces agents sont davantage exposés à la survenue de ces effets au cours du traitement. On ne possède cependant aucune information précise sur l'ampleur du risque d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie chez les patients qui reçoivent des antipsychotiques atypiques.

Les symptômes d'hyperglycémie et de diabète, tels, entre autres, que la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse, doivent être surveillés chez tout patient recevant des antipsychotiques atypiques, LONGAVO compris. Ceux chez qui ces symptômes apparaissent pendant le traitement doivent passer un test de glycémie à jeun au début du traitement par LONGAVO, puis périodiquement par la suite.

Dans certains cas, l'hyperglycémie a disparu après l'interruption du traitement par l'antipsychotique atypique, mais dans d'autres, les patients ont dû continuer à recevoir des antidiabétiques malgré l'arrêt du traitement par la rispéridone.

Les patients qui ont des facteurs de risque de diabète (p. ex. obésité, antécédents familiaux de diabète) et qui commencent un traitement par des antipsychotiques atypiques, LONGAVO compris, doivent passer un test de glycémie à jeun au début du traitement par LONGAVO, puis périodiquement par la suite.

Les patients qui ont un diagnostic de diabète confirmé et qui commencent un traitement par LONGAVO doivent être surveillés régulièrement, au cas où la glycémie ne serait plus maîtrisée.

Hyperprolactinémie

Comme d'autres médicaments qui bloquent les récepteurs D₂ de la dopamine, la rispéridone entraîne une hausse des taux de prolactine, élévation qui persiste en cas d'administration chronique. La rispéridone est du reste associée à une hausse des taux de prolactine plus importante que ne le sont les autres antipsychotiques.

L'hyperprolactinémie peut supprimer la gonadolibérine hypothalamique, entraînant ainsi une réduction de la synthèse des gonadotrophines hypophysaires, laquelle, à son tour, peut inhiber la fonction reproductrice chez la femme comme chez l'homme en empêchant la synthèse des stéroïdes par les gonades. Galactorrhée, aménorrhée, gynécomastie, lactation non puerpérale, anomalie de la fonction sexuelle, anéjaculation, diminution de la libido et impuissance ont été signalées chez des patients recevant des agents entraînant une hausse des taux de prolactine. L'hyperprolactinémie, si elle perdure, peut entraîner une diminution de la densité osseuse aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

Selon des expériences effectuées sur des cultures tissulaires, environ un tiers des cancers du sein sont prolactino-dépendants *in vitro*. LONGAVO ne doit être administré aux patientes ayant des antécédents de cancer du sein que si les avantages de ce traitement surpassent les risques. Il faut également faire preuve de prudence si l'on envisage l'utilisation de LONGAVO en présence de tumeur hypophysaire.

Une augmentation des tumeurs de l'hypophyse, des glandes mammaires et des cellules des îlots de Langerhans (adénocarcinomes mammaires, adénomes hypophysaires et pancréatiques) a été observée dans les études sur le pouvoir carcinogène de la rispéridone menées chez le rat et la souris (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Ni les études cliniques, ni les études épidémiologiques menées à ce jour n'ont montré d'association entre l'administration chronique de médicaments de cette classe et la tumorigénèse chez l'être humain. Les preuves dont on dispose à l'heure actuelle sont considérées comme trop peu nombreuses pour être concluantes.

Gain pondéral

Des cas de gain pondéral ayant été observés avec l'emploi d'antipsychotiques atypiques, une surveillance clinique du poids est recommandée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Appareil digestif

Effet antiémétique

LONGAVO, en vertu de ses effets antagonistes sur les récepteurs dopaminergiques, peut avoir un effet antiémétique. Or un tel effet peut masquer les signes de toxicité due au surdosage d'autres médicaments, ou encore les symptômes de maladies telles que tumeur cérébrale, occlusion intestinale ou syndrome de Reye.

Dysphagie

L'emploi d'antipsychotiques a été associé à une perturbation de la motilité œsophagienne et à des cas d'aspiration. La pneumonie d'aspiration est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer avancée. LONGAVO et les autres antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie d'aspiration (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

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. Comme dans le cas d'autres médicaments psychotropes, cet effet indésirable ne semblait pas être lié à la dose ni être en corrélation avec la durée du traitement. Dans une étude d'innocuité à long terme, 1 cas de priapisme a été observé chez un patient traité par LONGAVO dans le groupe sous traitement mensuel.

Hématologie

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Au cours des essais cliniques et/ou depuis la commercialisation du produit, des cas de leucopénie et de neutropénie ont été signalés, qui présentaient une relation temporelle avec la prise d'agents antipsychotiques, y compris la rispéridone. Des cas de granulocytopénie et d'agranulocytose ont également été signalés.

Parmi les facteurs de risque possibles 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 d'interrompre l'administration de LONGAVO dès le premier signe de baisse cliniquement significative des leucocytes en l'absence d'autres facteurs causatifs.

En cas de neutropénie cliniquement significative, il faut surveiller de près les signes et symptômes de fièvre ou d'infection et traiter le patient rapidement le cas échéant. En cas de neutropénie prononcée (numération absolue des neutrophiles $< 1 \times 10^9/L$), il faut interrompre l'administration de LONGAVO et surveiller la numération leucocytaire du patient jusqu'à son rétablissement.

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris d'embolie pulmonaire mortelle, en lien avec la prise de médicaments antipsychotiques, rispéridone comprise, ont été signalés dans des comptes rendus de cas et/ou des études observationnelles. Par conséquent, avant de prescrire LONGAVO, il faut identifier tous les facteurs de risque potentiels de TEV et appliquer des mesures de prévention appropriées.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

LONGAVO n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, mais la rispéridone orale si.

Avant d'amorcer d'un traitement par LONGAVO à raison de 50 mg / 0,14 mL une fois par mois chez un insuffisant hépatique, commencer par administrer au patient de la rispéridone orale, en augmentant la dose prudemment et graduellement, jusqu'à concurrence d'au moins 2 mg par jour (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers](#)).

Système immunitaire

Hypersensibilité

LONGAVO ne doit pas être utilisé chez les patients hypersensibles à la rispéridone, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant (voir [2. CONTRE-INDICATIONS](#)).

De très rares cas d'hypersensibilité grave (p. ex. anaphylaxie, œdème de Quincke, choc anaphylactique) ont été signalés spontanément après la commercialisation, à la suite d'une

injection de rispéridone chez certains patients. On ignore combien de ces patients avaient précédemment toléré la rispéridone ou la palipéridone orales. Toutefois, des réactions de type anaphylactique sont survenues après l'injection de rispéridone chez des patients qui avaient précédemment toléré la rispéridone ou la palipéridone orales. Les symptômes de l'anaphylaxie comprennent les manifestations suivantes : éruption cutanée, urticaire, œdème périphérique, enflure des yeux, de la langue et du visage, hyperhidrose, dyspnée et hypotension. En présence de tels symptômes, il faut abandonner le traitement par LONGAVO. Il faut également faire preuve de prudence chez les patients qui ont déjà eu une réaction allergique grave à d'autres médicaments. Avant d'amorcer un traitement par LONGAVO, il faut en déterminer la tolérabilité au moyen de la rispéridone orale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

En ce qui a trait aux réactions cutanées graves, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau](#).

Système nerveux

Symptômes extrapyramidaux et psychostimulants

La prudence est de mise chez les patients qui reçoivent des psychostimulants (p. ex. méthylphénidate) et de la rispéridone en concomitance, car des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir en cas d'ajustement de l'un des médicaments ou des deux. Le cas échéant, on recommande de mettre fin à l'un des traitements ou aux deux de façon graduelle (voir [9.4 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.

Sur le plan clinique, 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, arythmies cardiaques et diaphorèse). Il peut également se traduire par une élévation de la créatine phosphokinase, une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

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

La prise en charge du SMN doit comprendre : 1) l'arrêt immédiat de l'administration de tous les antipsychotiques, LONGAVO compris, 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.

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

Crises épileptiques

Des cas de crises épileptiques ont été observés chez des schizophrènes adultes au cours des études menées avant la commercialisation de la rispéridone. LONGAVO doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de crises d'épilepsie ou d'autres affections susceptibles d'abaisser le seuil épiléptogène.

Dyskinésie tardive

Le syndrome de dyskinésie tardive, qui consiste en des mouvements dyskinétiques involontaires et parfois irréversibles, peut apparaître chez des patients traités par des antipsychotiques. Bien que ce syndrome semble se manifester surtout chez les patients âgés, en particulier ceux de sexe féminin, il est impossible de prédire quels patients en seront affectés. Selon une hypothèse, l'un des facteurs de risque de dyskinésie tardive serait la survenue d'effets indésirables parkinsoniens. On ne sait pas non plus si le risque de dyskinésie tardive varie d'un antipsychotique à l'autre.

Le risque de dyskinésie tardive et la probabilité que celle-ci devienne irréversible augmenteraient avec la durée du traitement et la dose cumulative d'antipsychotiques que reçoit le patient. Cependant, le syndrome peut apparaître, quoique beaucoup plus rarement, après des périodes de traitement relativement courtes à faible dose. Il peut également survenir après que le traitement a pris fin.

Une rémission partielle ou complète de la dyskinésie tardive peut avoir lieu si le traitement antipsychotique est interrompu. Par contre, le traitement antipsychotique peut lui-même inhiber (ou supprimer partiellement) les signes et symptômes du syndrome, masquant ainsi le processus sous-jacent. Les effets de cette inhibition des symptômes sur l'évolution à long terme du syndrome sont inconnus.

En raison de ces considérations, LONGAVO doit être prescrit de manière à ce que le risque de dyskinésie tardive soit réduit au minimum. En règle générale, le traitement chronique doit être réservé aux patients 1) chez lesquels le médicament produit des bienfaits considérables et, 2) pour lesquels soit il n'existe pas de traitements de rechange aussi efficaces mais

potentiellement moins nocifs, soit ceux-ci sont inappropriés. Lorsqu'un traitement chronique est néanmoins nécessaire, on doit s'employer à trouver la dose et la durée de traitement minimales permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. La nécessité de continuer le traitement doit être réévaluée périodiquement.

Une interruption du traitement doit être envisagée si des signes et symptômes de dyskinésie tardive apparaissent durant l'administration du médicament, mais certains patients peuvent avoir besoin de prendre LONGAVO malgré la présence de ce syndrome.

Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy

Le médecin qui prescrit des antipsychotiques, LONGAVO compris, à des patients atteints de la maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy doit peser les risques et les avantages, 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.

Ophtalmologie

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) ont été observés lors de chirurgies de la cataracte chez des patients traités par des médicaments exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs adrénergiques alpha-1a, dont la rispéridone (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Cette variante du syndrome de la 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 préopératoire à l'aide d'agents mydriatiques standard, et un prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification. Le SIHP 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 alpha-1a doit être signalée à l'ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Les bienfaits possibles de l'arrêt du traitement par un antagoniste du récepteur alpha-1 avant une chirurgie de la cataracte n'ayant pas encore été établis, il faut évaluer si cette action l'emporte sur le risque que présente l'interruption du traitement antipsychotique.

Fonction mentale

Suicide

Étant donné que le suicide et la tentative de suicide sont un risque inhérent à la psychose, il importe que le traitement médicamenteux soit accompagné d'une surveillance étroite des

patients à risque et qu'il comporte une prise en charge clinique appropriée. LONGAVO doit être administré par un professionnel de la santé (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Par conséquent, un suicide par surdosage est peu probable.

Fonction rénale

LONGAVO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale, mais la rispéridone orale l'a été.

Avant d'amorcer d'un traitement par LONGAVO à raison de 50 mg / 0,14 mL par mois chez un insuffisant rénale, commencer par administrer au patient de la rispéridone orale, en augmentant la dose prudemment et graduellement, jusqu'à concurrence d'au moins 2 mg par jour (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers](#)).

Santé reproductive

- **Fécondité**

Compte tenu de l'action pharmacologique de la rispéridone (antagonisme des récepteurs D₂), il se peut que LONGAVO produise une augmentation des taux sériques de prolactine, ce qui pourrait entraîner une réduction réversible de la fécondité chez les femmes nubiles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hyperprolactinémie](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)).

Peau

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec symptômes généraux) sont quelques-unes des réactions indésirables cutanées graves potentiellement mortelles qui ont été signalées avec l'exposition aux antipsychotiques atypiques. Ces graves réactions cutanées se manifestent généralement sous la forme d'une combinaison des symptômes suivants : malaise, ulcères muqueux, éruption cutanée étendue ou dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et possibilité d'éosinophilie. En cas de réaction indésirable cutanée grave, interrompre l'administration de LONGAVO (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

7.1 Populations et cas particuliers

7.1.1 Grossesse

LONGAVO 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 observationnelle prospective comprenant 6 femmes traitées par la rispéridone a montré que cet agent traverse le placenta.

Effets tératogènes

Aucune étude adéquate bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Cela dit, un cas d'agénésie du corps calleux a cependant été signalé chez un nourrisson ayant été exposé à la rispéridone *in utero*. La relation de cause à effet avec le traitement par la rispéridone n'est pas connue.

Les études observationnelles, les registres des naissances et les comptes rendus de cas publiés portant sur l'emploi d'antipsychotiques atypiques durant la grossesse ne signalent pas d'association claire entre l'emploi des antipsychotiques et la survenue de malformations congénitales majeures. Une étude de cohorte rétrospective, effectuée à partir d'une base de données américaine de réclamations portant sur 9258 femmes ayant été exposées à des antipsychotiques durant la grossesse, n'a pas fait ressortir d'augmentation globale du risque de malformations congénitales majeures. Par comparaison avec l'absence d'exposition, une légère augmentation du risque de malformations congénitales majeures (RR = 1,26 ; IC₉₅ % : 1,02 – 1,56) et de malformations cardiaques (RR = 1,26 ; IC₉₅ % : 0,88 – 1,81) a été observée dans un sous-groupe de 1566 femmes ayant été exposées à la rispéridone durant le premier trimestre de la grossesse, mais aucun mécanisme d'action ne peut expliquer cette différence dans le taux de malformations.

Chez la souris gravide, l'administration de doses orales de rispéridone équivalant à 3 à 4 fois la dose maximale de 16 mg/jour recommandée chez l'être humain (DMRH) a causé des cas de fentes palatines et, à 4 fois la DMRH (en mg/m² de surface corporelle), une toxicité maternelle a été observée. La rispéridone ne s'est pas révélée tératogène chez le rat et le lapin à des doses équivalant à ≤ 6 fois la DMRH (en mg/m² de surface corporelle). Une augmentation de la mortalité et une diminution du poids de naissance ont été observées chez les rejetons de rates ayant reçu durant la grossesse de la rispéridone orale à raison de 1,5 fois la DMRH (en mg/m² de surface corporelle). Chez le rat, l'administration de rispéridone a eu un effet délétère sur l'apprentissage de la progéniture des mères ayant reçu l'équivalent de 0,6 fois la DMRH, et elle a causé une augmentation de la mortalité des rejetons de celles ayant reçu l'équivalent de 0,1 à 3 fois la DMRH (en mg/m² de surface corporelle).

Effets non tératogènes

Les nouveau-nés ayant été exposés à des antipsychotiques au cours du troisième trimestre de la grossesse peuvent présenter des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes 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 de gravité variable ont été signalés chez ces nouveau-nés. Dans certains cas, les symptômes se sont résorbés spontanément, mais dans d'autres, les nouveau-nés ont dû être admis à l'unité des soins intensifs et être hospitalisés pendant une période prolongée. Surveiller les symptômes

extrapyramidaux et/ou de sevrage chez le nouveau-né et prendre les mesures appropriées, le cas échéant.

7.1.2 Allaitement

Chez le chien, la rispéridone apparaît dans le lait maternel. Dans le cas de la rispéridone, les concentrations dans le lait et dans le plasma sont semblables, mais pour la 9-hydroxyrispéridone, la concentration plasmatique est inférieure à la concentration dans le lait. Il a été montré que la rispéridone et la 9-hydroxyrispéridone passent aussi dans le lait maternel humain.

Les patientes qui reçoivent LONGAVO ne devraient pas allaiter pendant le traitement.

Les signes de sédation excessive, d'altération du développement, d'excitation et d'effets extrapyramidaux (tremblements et mouvements musculaires normaux) doivent être surveillés chez tout nourrisson exposé à LONGAVO par le biais du lait maternel.

Il n'existe pas d'information sur les effets de la rispéridone sur la production du lait maternel.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

L'innocuité et l'efficacité de LONGAVO n'ayant pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée dans cette population.

Un gain pondéral associé à l'administration d'antipsychotiques atypiques a été observé chez les enfants et les adolescents. Indépendamment de tout effet particulier lié au médicament, le gain pondéral peut être associé à une altération 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 pondéral 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 de moins de 18 ans, n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur l'emploi de LONGAVO dans le traitement de la schizophrénie ne comprenaient pas de patients de plus de 65 ans, si bien qu'on ne peut pas savoir si ces patients répondent différemment ou non des plus jeunes.

Compte tenu du fait que les cas de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, d'hypotension orthostatique, de comorbidité et de polychimiothérapie sont plus fréquents chez les personnes âgées, on doit généralement se montrer prudent dans l'établissement de la posologie chez ces patients et choisir une dose initiale se situant dans la partie inférieure de la gamme posologique.

La rispéridone est abondamment excrétée par le rein, aussi le risque de réaction toxique peut-il être plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Or comme les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il faut faire preuve de prudence lors du choix de la dose à administrer et de l'ajustement posologique. Il pourrait également s'avérer utile de surveiller la fonction rénale chez ces patients (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Emploi chez les patients âgés atteints de démence

Mortalité globale

L'utilisation d'antipsychotiques atypiques augmente le risque de décès chez les patients âgés souffrant de démence liée à la psychose. Ainsi une méta-analyse de 13 essais contrôlés par placebo a-t-elle révélé un taux de mortalité plus élevé chez les patients âgés atteints de démence ayant été traités par divers antipsychotiques atypiques que chez ceux ayant reçu un placebo. Dans six essais avec témoin placebo menés chez ce type de patients, la fréquence de décès a été de 4,0 % chez les patients traités par la rispéridone orale, comparativement à 3,1 % chez les patients sous placebo.

Selon des études observationnelles, les antipsychotiques classiques peuvent, tout comme les antipsychotiques atypiques, augmenter la mortalité. On ne sait cependant pas très bien dans quelle mesure l'augmentation de la mortalité constatée dans les études observationnelles est attribuable au traitement antipsychotique plutôt qu'à certaines caractéristiques du patient.

LONGAVO n'est pas indiqué pour le traitement des patients atteints de psychose liée à la démence.

Utilisation concomitante avec le furosémide

La fréquence de mortalité observée chez les sujets traités par du furosémide en concomitance avec la rispéridone (7,3 % ; âge moyen : 89 ans ; min.-max. : 75 – 97 ans) dans des essais contrôlés par placebo sur la rispéridone orale menés chez des patients âgés atteints de démence était plus élevée que celle observée chez les sujets traités uniquement par la rispéridone (3,1 % ; âge moyen : 84 ans ; min.-max. : 70 – 96 ans) ou le furosémide (4,1 % ; âge moyen : 80 ans ; min.-max. : 67 – 90 ans) ou encore par un placebo, sans furosémide (2,9 % ; âge moyen : 88 ans ; min.-max. : 71 – 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 expliquant ce phénomène n'a été identifié, 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 l'employer. Aucune augmentation de la fréquence de mortalité n'a été observée chez les patients prenant d'autres diurétiques en concomitance avec la rispéridone. Peu importe 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 (ÉICV) chez les patients âgés atteints de démence

Des cas d'événements indésirables cérébrovasculaires (p. ex. accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire), y compris le décès, ont été signalés dans les essais sur la rispéridone orale menés chez des patients âgés atteints de psychose liée à la démence (âge moyen : 85 ans ; min.-max. : 73 – 97 ans). Dans les essais contrôlés par placebo, la fréquence d'effets indésirables cérébrovasculaires a été significativement plus élevée avec la rispéridone orale qu'avec le placebo. On ne dispose pas d'informations suffisantes pour déterminer si les ÉICV chez les patients âgés atteints de démence sont associés spécifiquement à la rispéridone ou s'ils sont associés aussi à d'autres agents antipsychotiques. LONGAVO n'est pas approuvé pour le traitement des patients atteints de psychose liée à la démence.

Dysphagie

L'emploi d'antipsychotiques a été associé à une perturbation de la motilité œsophagienne et à des cas d'aspiration. La pneumonie d'aspiration est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer avancée. LONGAVO et les autres antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients à risque de pneumonie d'aspiration.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables à prendre en considération lors d'un traitement par LONGAVO sont les mêmes que ceux qui ont été signalés avec les autres produits contenant de la rispéridone.

Interruption du traitement en raison d'effets indésirables

Dans l'étude à double insu avec témoin placebo menée chez des patients ayant préalablement reçu de la rispéridone orale pendant une période de traitement en mode ouvert d'au moins 12 semaines, environ 14 % (25/183) des sujets sous LONGAVO ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à 11 % (20/179) chez les patients qui recevaient le placebo. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné un abandon du traitement par LONGAVO étaient les suivants : troubles psychiatriques (4 % vs 8 % avec le placebo) liés, pour la plupart, à une exacerbation du trouble sous-jacent, troubles neurologiques (5 % vs < 1 % avec le placebo) consistant principalement en troubles du mouvement (3 % vs < 1 % avec le placebo), somnolence (2 % vs 0 % avec le placebo) et réaction au point d'injection (2 % vs 0 % avec le placebo).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que la fréquence des effets indésirables observée dans ces conditions ne reflète pas celle observée en pratique. Par conséquent, cette fréquence ne doit pas être comparée aux fréquences observées dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament.

L'innocuité de LONGAVO a été évaluée chez un total de 740 adultes atteints de schizophrénie (dont quelques-uns de trouble schizo-affectif) ayant reçu au moins une dose de LONGAVO dans le cadre du programme de mise au point clinique. Au total, 351 patients ont été exposés à LONGAVO pendant au moins 6 mois. De ce nombre, 221 ont été exposés à LONGAVO pendant au moins 12 mois, dont 112 une fois par mois. De plus, 32 patients ont été exposés à LONGAVO pendant au moins 24 mois, et de ce nombre, 16 recevaient le médicament selon un schéma mensuel.

La section qui suit présente les résultats d'innocuité du produit d'une étude à double insu et à répartition aléatoire avec retrait destinée à évaluer le temps écoulé avant une rechute chez des patients atteints de schizophrénie. Avant leur répartition aléatoire dans le groupe placebo ou le groupe LONGAVO, les patients avaient reçu un traitement ouvert de 2 à 5 mg/jour de rispéridone orale pendant au moins 12 semaines.

L'exposition des patients, dans l'étude, est variable, car la durée de leur participation dépendait, le cas échéant, du moment de leur abandon, de la survenue d'une rechute ou de leur poursuite de l'étude jusqu'à la fin. À la fin de l'étude, les patients éligibles ont poursuivi leur participation

dans une phase de prolongation destinée à évaluer l'innocuité, et ont alors reçu des traitements additionnels pendant une période allant jusqu'à un an. L'exposition médiane s'est chiffrée à environ 41 semaines dans le groupe sous LONGAVO et à environ 24 semaines dans le groupe sous placebo.

Effets indésirables ayant été observés fréquemment lors d'un essai clinique à double insu avec retrait randomisé et témoin placebo destiné à évaluer le temps écoulé avant une rechute chez des patients atteints de schizophrénie traités par LONGAVO

Le [Tableau 4](#) présente les effets indésirables de fréquence $\geq 2\%$ survenus plus souvent chez les patients sous LONGAVO que chez les patients sous placebo lors de la période d'observation de l'étude menée chez des patients ayant reçu un traitement ouvert préalable d'au moins 12 semaines par de la rispéridone orale.

Tableau 4 — Effets indésirables de fréquence $\geq 2\%$ survenus plus souvent chez les patients sous LONGAVO que chez les patients sous placebo lors de la période d'observation des rechutes de l'étude à double insu avec témoin placebo menée chez des patients atteints de schizophrénie

Discipline médicale Terme privilégié	LONGAVO Schéma mensuel 50 mg - 125 mg (N = 183)	Placebo (N = 179)
Pourcentage de sujets ayant signalé l'effet indésirable		
Trouble gastro-intestinaux		
Dyspepsie	2	0
Nausées	2	1
Vomissements	2	1
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Nodule au point d'injection	7	3
Prurit au point d'injection	5	2
Érythème au point d'injection	3	1
Masse au point d'injection	2	1
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	5	3

Infection des voies respiratoires supérieures	4	3
Infection des voies urinaires	4	2
Examens		
Gain pondéral	5	3
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Augmentation de l'appétit	2	1
Diabète de type 2	2	0
Troubles du système nerveux		
Trouble extrapyramidal	5	0
Acatheisie	4	3
Étourdissements	4	<1
Somnolence	3	<1
Sédation	2	<1
Tremblements	2	0
Troubles psychiatriques		
Insomnie	7	6
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	2	<1

Caractère dose-dépendant : Certaines limites empêchent la détermination du caractère dose-dépendant des effets secondaires observés dans cette étude. Par exemple, l'inclusion dans le groupe sous LONGAVO dépendait de la prise de rispéridone orale avant la répartition aléatoire et les patients n'étaient pas distribués également dans les sous-groupes posologiques, celui pour la dose la plus élevée étant particulièrement sous-représenté. Dans le cas de la rispéridone orale, la somnolence et le SEP ont été signalés comme étant dose-dépendants.

Effets indésirables choisis

Variation du poids

Le [Tableau 5](#) présente la proportion de patients ayant répondu, au moins une fois, à un critère de gain pondéral de 7 % ou plus, par rapport à la valeur initiale, dans une étude à double insu avec témoin placebo menée chez des adultes atteints de schizophrénie traités par LONGAVO.

Tableau 5 — Nombre et proportions de patients ayant présenté un gain pondéral $\geq 7\%$ dans une étude à double insu avec témoin placebo menée chez des adolescents et des adultes atteints de schizophrénie

	LONGAVO Schéma mensuel (N = 155) n (%)	Placebo (N = 155) n (%)
• Nombre et proportion de patients ayant présenté un gain pondéral $\geq 7\%$	• 33 (21)	• 16 (10)

*N = 155 : Patients chez lesquels le poids a été mesuré au moins une fois après le début de l'étude.

Syndrome extrapyramidal (SEP)

Les taux d'effets indésirables associés au SEP ont été analysés par analyse cumulative des effets indésirables connexes tels que dystonie, dyskinésie, dyskinésie tardive, symptômes parkinsoniens, agitation et acathisie. La fréquence de SEP était dose-dépendante ([Tableau 6](#)).

Tableau 6 — Fréquence d'effets indésirables associés au SEP dans une étude à double insu avec témoin placebo

Effet indésirable	Traitement				
	LONGAVO Doses mensuelles (mg)				Placebo (N = 179)
	50 mg (N = 47)	75 mg (N = 46)	100 mg (N = 68)	125 mg (N = 22)	
	Percent of Patients				
Fréquence de SEP*	6	11	21	14	6

*La SMQ (question MedDRA normalisée) SEP comprend la dystonie, l'acathisie, les événements de type parkinsonien et la dyskinésie.

La fréquence des événements groupés chez les patients traités par LONGAVO s'est élevée à 14 % pour le SEP en général, à 9 % chacun pour l'acathisie et le parkinsonisme, à 7 % pour la dystonie et à 5 % pour la dyskinésie regroupées.

Dystonie

Contractions anormales prolongées de certains groupes musculaires, des symptômes de dystonie peuvent se manifester au cours de premiers jours du traitement chez les patients sensibles. Les symptômes de dystonie comprennent des spasmes des muscles du cou évoluant parfois vers une oppression thoracique, des troubles de la déglutition, des troubles respiratoires et/ou la protrusion de la langue. Bien que ces symptômes puissent survenir à faibles doses, on les observe davantage et ils sont plus intenses en cas d'administration de doses élevées d'antipsychotiques de première génération très puissants. Un risque élevé de dystonie aiguë est observé chez les personnes de sexe masculin et chez les plus jeunes.

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

La tolérance locale à l'injection a été évaluée chez les patients qui ont signalé un effet indésirable au point d'injection dans une étude à double insu avec témoin placebo sur l'utilisation de LONGAVO chez des adultes atteints de schizophrénie. Le point d'injection a été évalué par des personnes dûment formées tout au long du programme de mise au point clinique.

Dans cette étude à double insu avec témoin placebo sur l'utilisation de LONGAVO chez des adultes atteints de schizophrénie, des effets indésirables au point d'injection ont été signalés chez 22 patients (13 %) sous placebo (injection de l'excipient seul) et chez 36 patients (20 %) sous LONGAVO. Les réactions indésirables les plus fréquentes se déclinaient comme suit : nodules chez 7 % des sujets sous LONGAVO et chez 3 % des sujets sous placebo, et prurit chez 5 % des sujets sous LONGAVO et chez 2 % des sujets sous placebo. Onze patients (6 %) dans le groupe recevant le placebo et 9 patients (5 %) dans le groupe recevant LONGAVO ont indiqué avoir ressenti de la douleur au point d'injection.

Plus fréquentes ont été les réactions au point d'injection dans l'abdomen que dans la partie supérieure du bras et, à l'exception d'un cas de prurit intense qui s'est résolu au bout de 6 jours, toutes ont été d'intensité légère ou modérée.

Les événements indésirables au point d'injection avaient souvent déjà disparu moment de l'injection suivante.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Autres effets indésirables observés durant l'évaluation de LONGAVO dans les essais cliniques

La liste des effets indésirables suivants, survenus chez les patients traités par LONGAVO, a été compilée à partir des données de l'étude à double insu avec témoin placebo et de l'étude de prolongation sur l'innocuité.

En sont exclus les effets indésirables :

1) énumérés dans les tableaux précédents ou ailleurs dans l'étiquette, 2) qui font partie de l'état pathologique, 3) pour lesquels le lien de cause à effet avec le médicament est lointain, 4) de nature si générale, qu'on ne peut en tirer aucune information utile, 5) considérés comme n'ayant pas de conséquences cliniques importantes.

Troubles gastro-intestinaux : Douleur abdominale haute.

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Douleur, irritation, prurit, paresthésie, érythème, éruption cutanée, nodule, induration, œdème, masse, inflammation ou abcès, hématome ou autre réaction au point d'injection, dont un changement de couleur de la peau.

Infections et infestations : Bronchite, sinusite.

Examens : Augmentation de la glycémie, hausse de la créatine phosphokinase sanguine.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Hyperglycémie.

Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os : Rigidité musculaire, cervicalgie.

Trouble du système nerveux : Céphalées, étourdissements posturaux.

Troubles psychiatriques : Irritabilité.

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : Troubles éjaculatoires, galactorrhée, gynécomastie.

Trouble respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Congestion nasale.

Troubles vasculaires : Hypertension, hypotension.

Autres effets indésirables observés durant l'évaluation de la rispéridone et de la palipéridone orales dans les essais cliniques

La liste qui suit présente, indépendamment de la fréquence avec laquelle ils sont survenus, les effets indésirables additionnels ayant été signalés au cours de l'évaluation de la rispéridone orale dans les essais cliniques.

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Anémie, granulocytopenie, neutropénie.

Troubles cardiaques : Bloc auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bloc de branche gauche, bloc de branche droit, prolongation de l'intervalle QT, syndrome de tachycardie orthostatique posturale, arythmie sinusale, tachycardie sinusale, tachycardie.

Troubles auriculaires et labyrinthiques : Ootalgie, acouphènes, vertiges.

Troubles oculaires : Conjonctivite, xérophtalmie, écoulement oculaire, formation de croûtes sur le bord des paupières, œdème palpébral, roulement des yeux, œdème oculaire, glaucome, augmentation du larmolement, crise oculogyre, hyperémie oculaire, photophobie, vue brouillée, diminution de l'acuité visuelle.

Troubles gastro-intestinaux : Aptyalisme, chéilite, constipation, dysphagie, incontinence fécale, fécalome, flatulence, gastrite, gastro-entérite, occlusion intestinale, œdème labial, œdème de la langue.

Troubles généraux : Douleur thoracique, frissons, malaise, syndrome de sevrage médicamenteux, œdème du visage, fatigue, sensation de malaise, trouble de la démarche, œdème généralisé, symptômes pseudo-grippaux, malaise, œdème, refroidissement périphérique, œdème prenant le godet, soif.

Troubles du système immunitaire : Hypersensibilité médicamenteuse, réaction anaphylactique.

Infections et infestations : Acrodermatite, bronchopneumonie, cellulite, cystite, infection de l'oreille, infection oculaire, influenza, infection localisée, onychomycose, otite moyenne, otite moyenne chronique, pharyngite, pneumonie, infection des voies respiratoires, trachéobronchite, amygdalite, infection virale.

Blessures, empoisonnement et complications interventionnelles : Chute, douleur lors d'une intervention.

Examens : Hausse de l'alanine aminotransférase, diminution de la température corporelle, augmentation de la température corporelle, hausse du cholestérol sanguin, augmentation de la tension artérielle, élévation des triglycérides sanguins, hausse des éosinophiles, hausse de la gamma-glutamyltransférase, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, augmentation des transaminases, perte pondérale, diminution de la numération leucocytaire.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Anorexie, hyperinsulinémie, polydipsie.

Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os : Arthralgie, œdème articulaire, contraction musculaire, myalgie, faiblesse musculaire, anomalie posturale, rhabdomyolyse.

Troubles du système nerveux : Akinésie, trouble de l'équilibre, bradykinésie, ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral, trouble vasculaire cérébral, anomalie de la coordination, convulsion (comprenant le grand mal), diminution du niveau de conscience, coma diabétique,

perturbation de l'attention, tremblement cérébelleux de la tête, hypoesthésie, hypokinésie, perte de conscience, hypomimie, trouble du mouvement, contractions musculaires involontaires, syndrome malin des neuroleptiques, maladie de Parkinson, paresthésie, hyperactivité psychomotrice, trouble de l'élocution, syncope, dyskinésie tardive, paralysie de la langue, accident ischémique transitoire, absence de réponse aux stimuli.

Troubles psychiatriques : Agitation, anorgasmie, anxiété, affect émoussé, état confusionnel, dépression, diminution de la libido, apathie, insomnie du milieu de la nuit, nervosité, cauchemars, trouble du sommeil, tentative de suicide.

Troubles rénaux et urinaires : Dysurie, pollakiurie, incontinence urinaire.

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : Aménorrhée, écoulement mammaire, trouble menstruel, éjaculation rétrograde, dysfonction sexuelle, écoulement vaginal.

Trouble respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dysphonie, dyspnée, épistaxis, hyperventilation, œdème nasal, pneumonie d'aspiration, toux productive, congestion pulmonaire, râles, trouble respiratoire, congestion des voies respiratoires, congestion des sinus, respiration sifflante.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Acné, pellicules, éruption médicamenteuse, sécheresse de la peau, eczéma, érythème, hyperkératose, prurit, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, dermatite séborrhéique, changement de couleur de la peau, trouble de la peau, lésion cutanée, urticaire.

Troubles vasculaires : Bouffées vasomotrices.

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Observations dans les essais cliniques

Hyperprolactinémie

Durant la période d'observation des rechutes lors de l'étude clinique à double insu avec témoin placebo menée chez des patients ayant préalablement reçu un traitement ouvert de 12 semaines par de la rispéridone orale, une augmentation typique des taux moyens de prolactine corrigés en fonction du placebo a été observée, chez les patients sous LONGAVO, entre le début et la fin de l'étude. De même, une plus grande proportion de patients sous LONGAVO que de patients sous placebo a vu ses taux de prolactine passer de faibles ou normaux à supérieurs à la normale après le début de l'étude. Irrégularités menstruelles,

galactorrhée, troubles de l'éjaculation, dysfonction érectile et gynécomastie comptent parmi les effets indésirables signalés par les patients qui ont reçu LONGAVO dans cet essai.

Hyperglycémie

Dans une étude à double insu avec retrait randomisé et témoin placebo menée chez des patients ayant préalablement reçu un traitement ouvert d'au moins 12 semaines par de la rispéridone orale, la proportion de patients dont la glycémie à jeun est passée, après le début du traitement, de < 100 mg/dL au départ à \geq 126 mg/dL durant la période d'observation des rechutes, a été plus élevée dans le groupe sous LONGAVO que dans le groupe sous placebo.

Le [Tableau 7](#) présente les effets indésirables en lien avec la hausse de la glycémie signalés lors de la période d'observation des rechutes dans l'étude clinique à double insu avec témoin placebo menée avec LONGAVO chez des schizophrènes adultes ayant préalablement reçu un traitement par de la rispéridone orale.

Tableau 7 Effets indésirables en lien avec la hausse de la glycémie observés plus fréquemment chez les patients sous LONGAVO que chez les patients sous placebo durant la période à double insu contrôlée par placebo de l'étude clinique menée chez des schizophrènes adultes

Effet indésirable	LONGAVO Schéma mensuel (N = 183) n (%)	Placebo (N = 179) n (%)
Hausse du glucose sanguin	2 (1)	0 (0)
Diabète de type 2	4 (2)	0 (0)

Dyslipidémie

Des changements indésirables de la lipidémie ont été observés chez des patients traités au moyen d'antipsychotiques atypiques.

Dans une étude à double insu avec retrait randomisé et témoin placebo menée chez des patients ayant préalablement reçu un traitement ouvert d'au moins 12 semaines par de la rispéridone orale, la proportion de patients dont la triglycéridémie à jeun est passée, après le début du traitement, de < 150 mg/dL au départ à \geq 200 mg/dL durant la période d'observation des rechutes, a été plus élevée dans le groupe sous LONGAVO que dans le groupe sous placebo.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été identifiés après la commercialisation de la rispéridone orale. Comme ils ont été signalés sur une base volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec justesse, ni d'établir avec certitude un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Troubles hématopoïétiques et lymphatiques : Thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique thrombotique.

Troubles cardiaques : Fibrillation auriculaire, arrêt cardiorespiratoire.

Troubles endocriniens : Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, puberté précoce.

Troubles oculaires : Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire.

Troubles gastro-intestinaux : Pancréatite, iléus, occlusion intestinale.

Troubles généraux : Hypothermie, syndrome de sevrage médicamenteux néonatal, mort subite.

Troubles hépatobiliaires : Ictère.

Troubles du système immunitaire : Réaction anaphylactique.

Examens : Prolongation de l'intervalle QT.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Diabète, acidocétose diabétique (chez les patients présentant une altération du métabolisme du glucose), hyperinsulinémie, hypoglycémie, intoxication aqueuse.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes) : Adénome hypophysaire.

Troubles du système nerveux : Dysgueusie.

Troubles psychiatriques : Catatonie, manie.

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : Priapisme.

Troubles rénaux et urinaires : Rétention urinaire.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Embolie pulmonaire, syndrome d'apnée du sommeil.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Alopécie, œdème de Quincke.

Troubles vasculaires : Thrombose veineuse profonde.

Comme dans le cas d'autres neuroleptiques, des cas de mort subite, de torsades de pointes, de tachycardie ventriculaire, d'arythmie, d'arrêt cardiorespiratoire et de prolongation de l'intervalle QT ont été signalés durant le traitement par la rispéridone. Plusieurs de ces patients souffraient d'une maladie cardiovasculaire préexistante, prenaient en concomitance des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT, avaient des facteurs de risque de prolongation de l'intervalle QT, avaient pris une dose excessive de rispéridone et/ou présentaient une obésité morbide. Dans de très rares cas, une prolongation de l'intervalle QT a été signalée en l'absence de facteurs de confusion.

Des cas de leucopénie/neutropénie ont été signalés en tant qu'événements temporellement liés à des agents antipsychotiques, dont la rispéridone, dans des essais cliniques et/ou des comptes rendus de pharmacovigilance. Des cas de granulocytopénie et d'agranulocytose ont également été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#)).

De très rares cas de syndrome de sevrage néonatal ont été signalés dans les comptes rendus de pharmacovigilance.

Des cas d'hyperglycémie et d'exacerbation d'un diabète préexistant ont été signalés durant le traitement par la rispéridone (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).

Un gain pondéral important a été signalé et dans les essais cliniques, et dans les comptes rendus de pharmacovigilance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).

Les antipsychotiques atypiques, tels que la rispéridone, ont été associés à des cas d'apnée du sommeil, avec ou sans gain pondéral concomitant. LONGAVO doit donc être prescrit avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'apnée du sommeil ou qui sont à risque.

Les antipsychotiques atypiques, rispéridone comprise, ont été associés à un risque de somnambulisme et de trouble de l'alimentation lié au sommeil.

Les effets indésirables signalés depuis la commercialisation de la rispéridone et temporellement liés à son utilisation comprennent les manifestations suivantes : œdème de Quincke, manifestations allergiques cutanées, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), manifestations allergiques générales, comprenant un cas de choc anaphylactique, syndrome malin des neuroleptiques, dysrégulation de la température corporelle, apnée, fibrillation auriculaire, adénomes hypophysaires bénins, occlusion intestinale, aggravation de la

maladie de Parkinson et événements indésirables cérébrovasculaires, tels qu'accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires, dont certains mortels.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La rispéridone est métabolisée principalement par le CYP2D6 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4. La rispéridone et la 9-hydroxyrispéridone, son métabolite actif, sont toutes deux des substrats de la glycoprotéine P (P-gp). Les substances qui modifient l'activité du CYP2D6, ou celles qui produisent une inhibition ou une induction marquées du CYP3A4 et/ou de la P-gp, peuvent avoir une incidence sur la pharmacocinétique de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

Médicaments à action centrale et alcool

- Étant donné les effets primaires de la rispéridone sur le système nerveux central, il faut user de prudence lorsqu'on administre LONGAVO avec d'autres médicaments à action centrale ou en présence d'alcool.

Lévodopa et agonistes dopaminergiques

- LONGAVO peut contrer les effets de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.

Médicaments ayant des effets hypotenseurs

- En raison de son potentiel hypotenseur, LONGAVO peut intensifier les effets hypotenseurs 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 prolonger l'intervalle QT

- Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit LONGAVO avec des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT.

Psychostimulants

- L'utilisation conjointe de psychostimulants (comme le méthylphénidate) et de LONGAVO peut entraîner l'apparition de symptômes extrapyramidaux lors d'une modification de l'un ou l'autre ou des deux traitements (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)).

Utilisation concomitante avec le furosémide

- Pour des précisions sur l'augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence qui reçoivent du furosémide en concomitance, voir [7.1.4 Personnes âgées, Utilisation concomitante avec le furosémide.](#)

9.3 Interactions médicament-comportement

Étant donné les effets primaires de la rispéridone sur le système nerveux central, il faut user de prudence lorsqu'on administre LONGAVO avec d'autres médicaments à action centrale ou en présence d'alcool (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions de LONGAVO avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées. Les données figurant dans la présente section, qui incluent les effets d'autres médicaments sur la rispéridone, sur la 9-hydroxyrispéridone et sur l'espèce active totale ainsi que les effets de la rispéridone sur les autres médicaments, sont dérivées des études sur la rispéridone orale. Le [Tableau 8](#) présente les interactions cliniquement significatives de LONGAVO avec d'autres médicaments.

Tableau 8 — Interactions médicamenteuses cliniquement significatives de LONGAVO

Classe de composé	Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants du CYP2D6	Paroxétine, fluoxétine, quinidine	EC	L'utilisation concomitante de LONGAVO et d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 peut entraîner une augmentation de l'exposition plasmatique à la rispéridone, mais cette augmentation est moindre dans le cas de l'entité active (rispéridone et 9-hydroxyrispéridone combinées).	Si l'on envisage un traitement par un inhibiteur puissant du CYP2D6, on peut, avant la date prévue pour ce traitement, utiliser la dose mensuelle la plus faible de LONGAVO (50 mg / 0,14 mL), afin de compenser l'augmentation prévue des concentrations plasmatiques de rispéridone. Lorsqu'un traitement par un inhibiteur puissant du CYP2D6 est amorcé chez un patient qui reçoit LONGAVO à la dose mensuelle de 50 mg / 0,14 mL, on recommande de poursuivre ce traitement à cette dose, sauf si une interruption du traitement est jugée cliniquement nécessaire. Les effets potentiels de l'interruption d'un traitement concomitant par un inhibiteur puissant du CYP2D6 sur la pharmacocinétique de la rispéridone et de la 9-hydroxyrispéridone n'ont pas été étudiés.

Classe de composé	Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp	Itraconazole	EC	L'administration concomitante de rispéridone et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut entraîner une hausse substantielle des concentrations plasmatique de l'entité totale active.	Le médecin qui amorce ou interrompt un traitement concomitant avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp doit réévaluer la posologie de LONGAVO.
Inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp	Rifampine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital	EC	L'utilisation concomitante de LONGAVO et d'un inducteur puissant du CYP3A4 peut causer une diminution des concentrations plasmatiques combinées de rispéridone et de 9-hydroxyrispéridone, ce qui pourrait entraîner une diminution de l'efficacité LONGAVO.	Il faut surveiller de près tout changement dans l'innocuité et l'efficacité du traitement lors de tout ajustement de la dose de LONGAVO. Les patients qui commencent un traitement concomitant par un inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp doivent être surveillés de près pendant les 4 à 8 premières semaines. Dans le cas des patients qui reçoivent une dose spécifique de LONGAVO, envisager d'augmenter la dose à la prochaine plus élevée. Dans le cas des patients qui reçoivent LONGAVO à la dose mensuelle de 125 mg / 0,35 mL, l'administration d'une dose additionnelle de rispéridone orale peut devoir être envisagée. Lors de l'interruption du traitement par un inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp, on doit réévaluer la posologie de LONGAVO et de la dose de rispéridone orale

Classe de composé	Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
				additionnelle et, si besoin est, la diminuer avant l'interruption prévue, afin de compenser l'augmentation prévue des concentrations plasmatiques de rispéridone et de 9-hydroxyrispéridone. Dans le cas des patients qui reçoivent LONGAVO à la dose de 50 mg / 0,14 mL une fois par mois, on recommande de poursuivre ce traitement à cette dose lors de l'arrêt du traitement par un inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp, sauf si une interruption du traitement par LONGAVO est jugée cliniquement nécessaire.
Médicaments à action centrale et alcool	Antipsychotiques, alcool	EC	En raison de leurs effets pharmacologiques additifs, LONGAVO et les agents à action centrale, alcool compris, peuvent augmenter les troubles du système nerveux s'ils sont pris concomitamment.	Il faut faire preuve de prudence si l'on administre LONGAVO en même temps que des médicaments à action centrale ou de l'alcool.
Agents hypotenseurs	Médicaments antihypertenseurs	EC	Étant donné son potentiel à induire une hypotension, LONGAVO peut accentuer les effets hypotenseurs des autres agents thérapeutiques qui ont ce potentiel.	Il faut faire preuve de prudence si l'on administre LONGAVO en concomitance avec d'autres agents possédant des effets hypotenseurs.

Classe de composé	Médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agonistes de la dopamine	Carbidopa, lévodopa	EC	Les agents ayant une action antidopaminergique centrale, comme LONGAVO, peuvent contrer les effets pharmacologiques des agonistes de la dopamine.	Il faut faire preuve de prudence si l'on administre LONGAVO en concomitance avec de la lévodopa ou d'autres agonistes dopaminergiques.
Médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT		EC		Il faut faire preuve de prudence si l'on prescrit LONGAVO en concomitance avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.
	Furosémide	EC	Pour des précisions sur l'augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence qui reçoivent du furosémide en concomitance, voir 7.1.4 Personnes âgées, Utilisation concomitante avec le furosémide.	Il faut faire preuve de prudence si l'on prescrit du furosémide en concomitance avec LONGAVO.
Psychostimulants	(p. ex. le méthylphénidate)	EC	L'utilisation conjointe de psychostimulants et de LONGAVO peut entraîner l'apparition de symptômes extrapyramidaux lors d'une modification de l'un ou l'autre ou des deux traitements.	Il faut faire preuve de prudence si l'on prescrit des psychostimulants en concomitance avec LONGAVO.

Légende : EC = Essai clinique

Médicaments n'ayant aucune interaction d'importance clinique avec LONGAVO

D'après les études sur la pharmacocinétique de la rispéridone orale, aucun ajustement posologique de LONGAVO n'est nécessaire lorsque ce dernier est administré en concomitance avec de l'amitriptyline, de la cimétidine, de la ranitidine, de la clozapine, du topiramate ou des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (érythromycine). De même, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du lithium, du valproate, du topiramate, de la digoxine ou des substrats du CYP2D6 (donépézil et galantamine) en cas d'administration concomitante de LONGAVO.

9.5 Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

9.6 Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le mode d'action de la rispéridone dans la schizophrénie n'est pas clair. L'activité thérapeutique du médicament pourrait procéder d'une combinaison d'effets antagonistes à l'endroit des récepteurs D₂ de la dopamine et des récepteurs 5-HT₂ de la sérotonine. L'effet clinique de la rispéridone résulte à la fois des concentrations de rispéridone et des concentrations de son principal métabolite, la 9-hydroxyrispéridone (palipéridone). L'espèce active totale correspond à la somme de l'activité de la rispéridone et de la 9-hydroxyrispéridone. Certains des autres effets de la rispéridone peuvent s'expliquer par l'antagonisme d'autres récepteurs que les récepteurs D₂ et 5-HT₂.

L'occupation des récepteurs a été également démontrée *in vivo* chez l'être humain. Le recours à la tomographie à émission de positons chez trois volontaires en bonne santé a permis de montrer que la rispéridone bloque les récepteurs 5-HT_{2A} de la sérotonine et les récepteurs D₂ de la dopamine. Bien que la rispéridone exerce une action antagoniste puissante sur les récepteurs D₂ — ce qui est réputé avoir un effet favorable sur les symptômes positifs de la schizophrénie —, elle produit une diminution moins marquée de l'activité motrice et entraîne moins de 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_{2A} (récepteurs humains clonés). Or l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A}, a-t-on montré, contrecarre divers déficits (déficit social provoqué par la PCP, libération de dopamine dans le cortex préfrontal déterminée par microdialyse, hyperlocomotion induite par les antagonistes du glutamate) dans plusieurs modèles animaux *in vivo* ayant une valeur prédictive de l'activité d'antipsychotiques novateurs. Cet antagonisme équilibré des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques au niveau central pourrait réduire le potentiel d'effets secondaires extrapyramidaux.

10.2 Pharmacodynamie

La rispéridone est un antagoniste monoaminergique possédant une affinité élevée (K_i de 0,12 à 7,3 nM) pour les récepteurs 5-HT₂ de la sérotonine, D₂ de la dopamine, les récepteurs adrénergiques α_1 et α_2 ainsi que pour les récepteurs H₁ de l'histamine. Elle possède une affinité faible ou modérée (K_i de 47 à 253 nM) pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D} et 5-HT_{1A}, et une affinité faible (K_i de 620 à 800 nM) pour les récepteurs dopaminergiques D₁ et le site sigma sensible à l'halopéridol. Elle ne possède pas, aux concentrations testées de $> 10^{-5}$ M, d'affinité pour les récepteurs muscariniques, non plus que pour les récepteurs adrénergiques β_1 et β_2 . Comme elle ne se lie pas aux récepteurs muscariniques, la rispéridone ne devrait pas produire d'effets indésirables anticholinergiques. L'antagonisme équilibré de la sérotonine et de la dopamine dans le système nerveux central pourrait réduire le potentiel d'effets secondaires extrapyramidaux.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'espèce active totale et de ses composants individuels (rispéridone et 9-hydroxyrispéridone) a été évaluée et chez des sujets sains (n = 53) et chez des patients cliniquement stables — atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif — ayant reçu une dose unique de LONGAVO (12,5 à 225 mg, n = 195) ou 3 doses mensuelles répétées (75 mg et 150 mg, n = 24) sous forme d'injection sous-cutanée.

Quelle qu'ait été la dose de LONGAVO, les taux de rispéridone et de 9-hydroxyrispéridone avoisinaient l'état d'équilibre à hauteur de 80 % après 2 mois (c.-à-d. à partir de la troisième dose). Au bout de 6 mois, les taux de LONGAVO avaient complètement atteint l'état d'équilibre (voir la [Figure 1](#)). À l'équilibre, l'exposition plasmatique à la rispéridone, à la 9-hydroxyrispéridone et à l'espèce active totale observée avec l'administration mensuelle de LONGAVO est environ 2 à 2,5 fois plus élevées que celle observée avec l'administration d'une dose unique. Après administration de LONGAVO, les niveaux plasmatiques de rispéridone, de 9-hydroxyrispéridone et de l'espèce active totale ($ASC_{0-\tau}$ et C_{max}) ont eu l'air d'augmenter de manière proportionnelle à la dose.

L'exposition moyenne à l'espèce active totale ($ASC_{0-\tau}$) de LONGAVO à l'état d'équilibre observée à la dose mensuelle de 50 mg / 0,14 mL à 125 mg / 0,35 mL correspond à celle observée après

l'administration de rispéridone orale (2–5 mg/jour) pendant une période d'administration équivalente.

Absorption

LONGAVO contient de la rispéridone dans un système de libération liquide. Après l'administration sous-cutanée, il se forme un dépôt qui assure une concentration plasmatique soutenue de l'espèce active totale pendant un mois. Quelle que soit la dose mensuelle de LONGAVO, l'absorption se fait en deux temps : phase d'absorption initiale rapide au début, suivie d'une phase d'absorption secondaire plus lente. Le t_{max} médian de l'espèce active totale observé après l'administration sous-cutanée va de 8 à 14 jours. Les concentrations plasmatiques thérapeutiques (c.-à-d. > 10 ng/mL) sont atteintes en moins de 6 à 24 heures après la première injection sous-cutanée. Ainsi ni dose d'attaque, ni supplémentation par la rispéridone orale ne sont recommandées lors de l'amorce du traitement par LONGAVO.

Que l'administration soit faite dans l'abdomen ou la partie supérieure du bras, le profil pharmacocinétique de LONGAVO est semblable pour toutes les doses, si bien que l'un ou l'autre points d'injection peuvent être utilisés de manière interchangeable.

Étant donné que LONGAVO s'administre par voie sous-cutanée, la consommation de nourriture ne devrait pas avoir d'incidence sur l'exposition à l'espèce active totale.

Distribution

Une fois absorbée, la rispéridone se distribue rapidement. Le volume de distribution est de 1 à 2 L/kg, valeur qui cadre avec le volume de distribution apparent de la rispéridone et de la 9-hydroxyrispéridone estimé par le modèle final de pharmacocinétique de population pour LONGAVO. La rispéridone se lie à l'albumine ainsi qu'à la glycoprotéine α_1 -acide. Le taux de liaison de la rispéridone et de la 9-hydroxyrispéridone, son métabolite majeur, aux protéines plasmatiques est d'environ 90 % et 77 % respectivement. La rispéridone et la 9-hydroxyrispéridone ne se déplacent pas mutuellement des sites de liaison aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

La rispéridone subit un métabolisme hépatique important. L'hydroxylation de la rispéridone en 9-hydroxyrispéridone, par l'intermédiaire du CYP2D6 et, dans une moindre mesure, du CYP3A4, représente la principale voie métabolique. La *N*-désalkylation est une voie métabolique de moindre importance. Le métabolite principal, la 9-hydroxyrispéridone, a une activité pharmacologique similaire à celle de la rispéridone. Par conséquent, l'effet clinique provient des concentrations conjointes de rispéridone et de 9-hydroxyrispéridone. Le CYP2D6 est l'enzyme responsable du métabolisme de plusieurs neuroleptiques, antidépresseurs, antiarythmiques et autres médicaments. Le CYP2D6 est sujet à un polymorphisme génétique (environ 6 % à 8 % des Caucasiens et un très faible pourcentage d'Asiatiques sont dépourvus ou presque d'enzyme

active et sont qualifiés de « métaboliseurs lents ») et à une inhibition de son activité par divers substrats ainsi que par quelques composés qui n'en sont pas, en particulier la quinidine. Les métaboliseurs rapides des substrats du CYP2D6 convertissent la rispéridone en 9-hydroxyrispéridone rapidement, tandis que chez les métaboliseurs lents, cette conversion se fait beaucoup plus lentement. Étant donné que l'activité pharmacologique globale de LONGAVO dépend de l'espèce active totale (concentrations conjointes de rispéridone et de 9-hydroxyrispéridone), l'effet de la modulation ou du polymorphisme génétique du CYP2D6 sur l'efficacité du médicament devraient être minime, voire nul.

Une analyse pharmacocinétique de population montre qu'après injection sous-cutanée de LONGAVO, l'exposition plasmatique à l'espèce active totale est semblable chez les métaboliseurs rapides, les métaboliseurs intermédiaires, les métaboliseurs lents et les métaboliseurs non lents des substrats du CYP2D6, ce qui confirme qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du génotype du CYP2D6.

Élimination

Après l'administration de LONGAVO, la clairance de l'espèce active totale est de 14,3 L/h à l'état d'équilibre.

La rispéridone et ses métabolites sont éliminés dans l'urine et, dans une moindre mesure, dans les fèces. En effet, comme l'a montré une étude de bilan massique, la quantité totale de radioactivité récupérée 1 semaine après l'administration d'une dose orale unique de 1 mg de ¹⁴C-rispéridone sous forme de solution à trois volontaires de sexe masculin en bonne santé s'élevait à 84 %, soit 70 % dans les urines et 14 % dans les fèces.

La demi-vie apparente moyenne ($t_{1/2}$) de LONGAVO se situe entre 14 et 22 jours pour la rispéridone, la 9-hydroxyrispéridone et l'espèce active totale.

La [Figure 1](#) présente la variation de la concentration de l'entité active totale en fonction du temps pour divers schémas thérapeutiques (médiane et intervalle de confiance de 5 % à 95 %), d'après une simulation de pharmacocinétique de population.

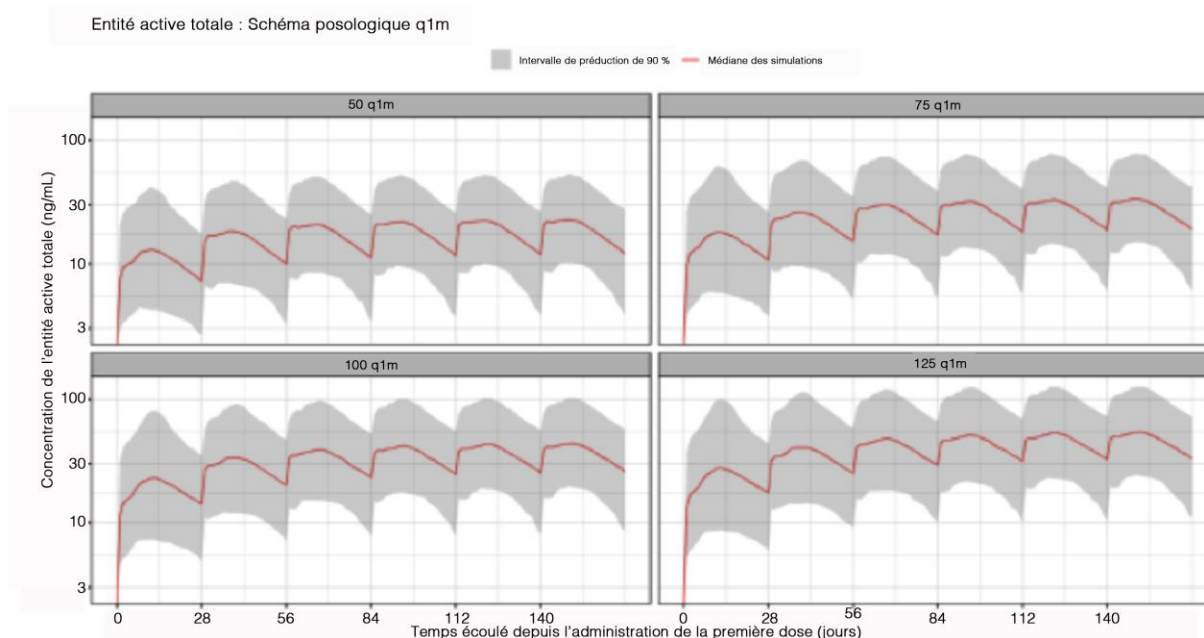


Figure 1. Concentration de l'entité active totale en fonction du temps pour divers schémas posologiques mensuels.

Populations et cas particuliers

Cadrement avec celles que l'on connaît pour la rispéridone orale, les données d'études de pharmacocinétique de population concernant LONGAVO montrent que le sexe, la race et le poids n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ce médicament.

- **Enfants** : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants (voir [7.1.3 Enfants](#)).
- **Personnes âgées** : Les études cliniques sur l'emploi de LONGAVO dans le traitement de la schizophrénie ne comprenaient pas de patients de plus de 65 ans (voir [1.2 Personnes âgées](#), [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **Insuffisance hépatique** : L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de LONGAVO n'a pas été étudié.

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la rispéridone orale a été évalué dans une étude de phase I conçue expressément à cette fin. Tandis que la pharmacocinétique de la rispéridone observée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique était comparable à celle observée chez de jeunes sujets en bonne santé, la fraction moyenne de rispéridone libre dans le plasma accusait une hausse d'environ 35 %, en raison de la diminution de la teneur du plasma en albumine et en glycoprotéine α 1-acide (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

Insuffisance rénale : LONGAVO n'a pas été étudié chez les insuffisants rénaux, mais la rispéridone orale si. On a ainsi observé que, chez des patients atteints d'insuffisance modérée ou grave recevant de la rispéridone orale, la clairance apparente (CL/F) de l'espèce active totale accuse une diminution de 60 % par rapport à celle observée chez des jeunes sujets en bonne santé (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver LONGAVO au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière dans son emballage original.

Avant l'administration, laisser LONGAVO atteindre la température ambiante (20 °C à 25 °C) pendant au moins 30 minutes.

LONGAVO peut être conservé à la température ambiante (20 °C à 25 °C) pendant 90 jours dans son emballage original non ouvert. Si l'emballage n'a pas été ouvert, LONGAVO peut être remis au réfrigérateur dans les 90 jours. Une fois l'emballage ouvert, LONGAVO doit être administré ou jeté.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

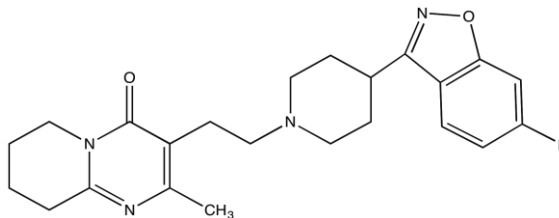
Substance médicamenteuse

Dénomination non exclusive : Rispéridone

Dénomination systématique : 3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one

Formule et masse moléculaires : $C_{23}H_{27}FN_4O_2$; 410,5 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La rispéridone se présente sous forme de poudre blanche à blanc cassé pratiquement insoluble dans l'eau mais soluble dans le méthanol et l'acide chlorhydrique 0,1 N.

Point de fusion : 169 °C – 173 °C

14 Essais cliniques

14.1 Plan des essais et démographie des études

Schizophrénie

L'efficacité de LONGAVO dans le traitement de la schizophrénie a été établie dans une étude à double insu de phase III avec retrait randomisé et témoin placebo, destinée à évaluer le temps écoulé avant une rechute. L'étude a évalué l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de LONGAVO administré par voie sous-cutanée en doses mensuelles de 50 mg / 0,14 mL à 125 mg / 0,35 mL de rispéridone par rapport à celles d'un placebo administré mensuellement à des patients adultes (de 18 à 65 ans) des deux sexes ayant un diagnostic confirmé de schizophrénie et éligibles au traitement par la rispéridone. Pour être admissibles, les patients devaient avoir un score PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) total inférieur à 100 au moment de la visite de présélection. Après sélection, les patients éligibles ont été enrôlés dans une phase de conversion orale et de stabilisation en mode ouvert (phase 1) de 12 semaines et ont reçu de la rispéridone orale à raison de 2 mg à 5 mg/jour. Les patients éligibles ont ensuite été randomisés dans la phase à double insu (phase 2) s'ils avaient répondu aux critères de randomisation suivants pendant au moins 4 semaines consécutives avant la visite initiale :

- Consultant externe
- PANSS total < 80
- Présence minime de symptômes psychotiques spécifiques à l'échelle PANSS, tels que mesurés par un score de ≤ 4 pour chacun des items suivants : désorganisation conceptuelle, méfiance, comportement hallucinatoire et contenu inhabituel de la pensée
- Score CGI-S (impression clinique globale–gravité) ≤ 4 (maladie modérée)
- Score CGI-SS (impression clinique globale–gravité de la suicidabilité) ≤ 2 (patient modérément suicidaire) dans la partie 1 et ≤ 5 (aggravation minimale) dans la partie 2

Pour le stade à double insu (de durée variable), les patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement par injections sous-cutanées : placebo ou LONGAVO en doses qui, d'après une modélisation et des simulations pharmacocinétiques, devraient être comparables, à l'état d'équilibre, à la dose orale avec laquelle ils avaient été préalablement stabilisés lors de la phase de conversion orale et de stabilisation.

Le critère de jugement primaire était le temps écoulé avant une rechute imminente. La rechute a été définie par un ou plusieurs des items suivants :

- Score CGI-I (impression clinique globale–amélioration) ≥ 5 (supérieur ou égal au score d'aggravation minimale, c.-à-d. aggravation minimale, pire ou nettement pire) ET
 - augmentation du score de l'un ou l'autre des items suivants à l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) : désorganisation conceptuelle, comportement hallucinatoire, méfiance et contenu inhabituel de la pensée, allant à > 4 avec une augmentation absolue de ≥ 2 pour cet item spécifique depuis la répartition aléatoire OU

- augmentation du score de l'un ou l'autre des 4 items individuels suivants du PANSS : désorganisation conceptuelle, comportement hallucinatoire, méfiance et contenu inhabituel de la pensée, allant à > 4 avec une augmentation absolue de ≥ 4 du score combiné de ces 4 items du PANSS (désorganisation conceptuelle, comportement hallucinatoire, méfiance et contenu inhabituel de la pensée) depuis la répartition aléatoire
- Hospitalisation en raison de l'aggravation des symptômes psychotiques (comprenant les programmes d'hospitalisation partielle), à l'exclusion de l'hospitalisation pour raisons psychosociales
- Score CGI-SS (impression clinique globale-gravité de la suicidabilité) de 4 (tendance suicidaire grave) ou 5 (tentative de suicide) dans la partie 1 et/ou 6 (pire) ou 7 (nettement pire) dans la partie 2
- Comportement violent se soldant par des blessures auto-infligées ou infligées à autrui cliniquement importantes ou par des dommages matériels

Résumé de la démographie des patients

Les caractéristiques des patients étaient équilibrées d'un groupe de traitement à l'autre. Le score total moyen PANSS était semblable d'un groupe à l'autre (environ 61 dans chaque groupe). La plupart des patients étaient de sexe masculin (61 % par groupe) et l'âge moyen de ceux-ci s'élevait à 52 ans. La plupart des patients de cette étude étaient des Afro-Américains ou des patients de race noire (57 % à 61 % par groupe).

La durée médiane du traitement a été de 41 semaines (extrêmes : 4 à 104 semaines) chez les 183 patients du groupe de traitement sous LONGAVO une fois par mois ($q1m$) et de 24,3 semaines (extrêmes : 4 à 96 semaines) chez les 179 patients du groupe placebo.

Résultats d'étude

L'étude a satisfait au critère de jugement primaire préspecifié et a montré une réduction statistiquement significative ($p < 0,0001$, test de Mantel-Haenszel) du temps écoulé avant une rechute imminente dans le groupe recevant LONGAVO plutôt que le placebo (Figure 2). L'étude n'était pas conçue pour comparer l'efficacité entre LONGAVO et la rispéridone orale aux doses utilisées pour le passage de l'un à l'autre, car elle ne comprenait pas de groupe de traitement randomisé destiné à poursuivre sous rispéridone orale.

Selon des analyses de sous-groupes, la réponse à LONGAVO ne semble pas varier en fonction du sexe, de l'âge ou de la race, ces facteurs n'ayant apparemment pas d'incidence claire sur celle-ci.

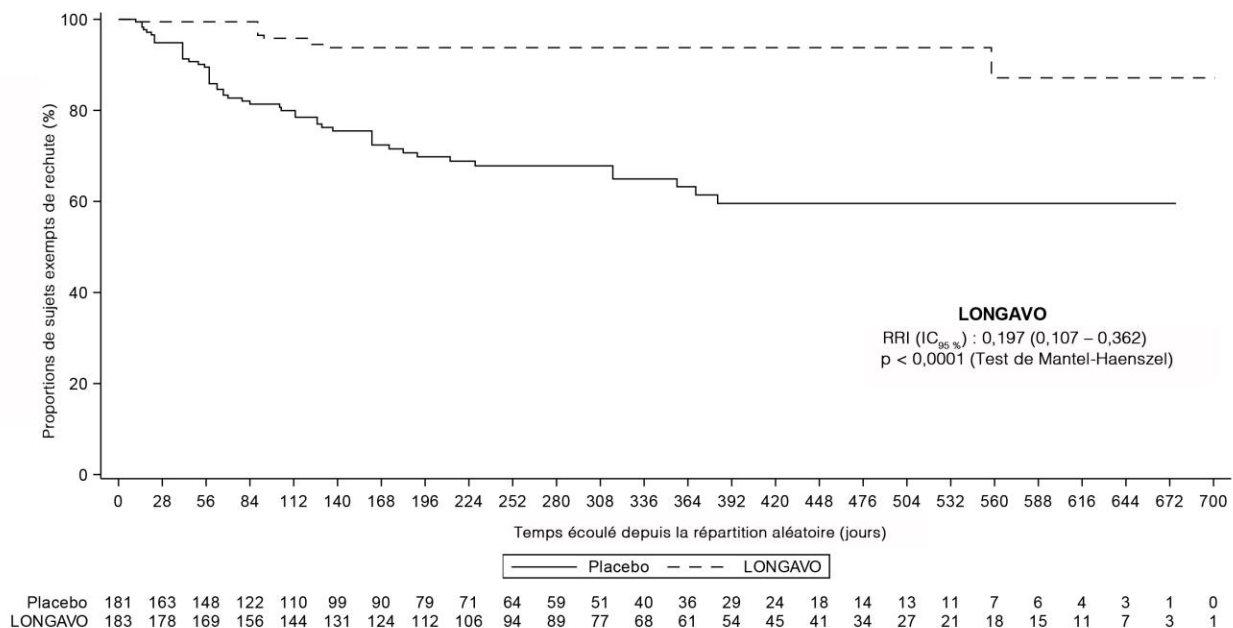


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier du temps écoulé avant une rechute imminente par groupe de traitement (Ensemble d'analyse des patients en ITT).

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : Dans les études de toxicologie à dose unique menées chez le rat et le chien, l'administration sous-cutanée d'une dose unique de TV-46000 de ≤ 140 mg/kg chez le rat et de ≤ 100 mg/kg chez le chien a produit des signes cliniques de fermeture à demi des paupières accompagnés de signes cliniques transitoires tels qu'hypoactivité, témoignant et du stress, et des effets connus de la rispéridone. La variation du poids des organes reproducteurs et les changements microscopiques observés chez les mâles et les femelles étaient évocateurs d'une hyperprolactinémie, effet connu de la rispéridone. Les altérations pathologiques mineures observées dans le thymus ont été considérées comme un signe de stress. De plus, les signes locaux observés aux points d'injection de l'excipient et du médicament, qui consistaient en des nodules et en un épaississement, n'ont pas été associés à des altérations microscopiques indésirables. Sur le plan microscopique, une réaction granulomateuse bien circonscrite, entourée d'une capsule fibreuse, a été observée autour du dépôt injecté dans tous les groupes, y compris dans le groupe témoin ayant reçu l'excipient, effet ayant tendance à disparaître avec le temps. Ces altérations locales ont été considérées comme étant une réaction bénigne normale à l'injection sous-cutanée de substances étrangères.

Lors d'une étude de toxicologie à doses répétées menée chez le chien, l'administration sous-cutanée d'une dose de TV-46000 de ≤ 50 mg/kg tous les mois pendant 3 mois a produit des signes cliniques associés aux effets pharmacologiques prévus de la rispéridone, dont une fermeture à demi des paupières, une variation du poids et des modifications macroscopiques des organes reproducteurs mâles et femelles évocatrices d'une hyperprolactinémie. De plus, les

signes locaux observés aux points d'injection (avec ou sans rispéridone), à savoir nodules, induration et érythème transitoire, œdème et hématome, n'ont pas été associés à des altérations microscopiques indésirables. Sur le plan microscopique, une vacuolisation des ganglions lymphatiques axillaires a été observée avec et sans rispéridone, effet qui a été considéré comme lié au drainage, par ces ganglions lymphatiques, de substances étrangères injectées par voie sous-cutanée. La formation de nodules en réaction à un corps étranger, associée à une réaction granulomateuse bien circonscrite entourée d'une capsule fibreuse, a été observée, à l'échelle microscopique, autour du dépôt injecté dans tous les groupes, y compris dans le groupe témoin ayant reçu l'excipient. Ces altérations microscopiques se sont partiellement résolues durant la période de récupération de 12 semaines.

En raison d'effets indésirables attribués à la rispéridone à tous les niveaux de dose testés, il n'a pas été possible d'établir de DSENO pour le TV-46000, ni dans les études à dose unique, ni dans les études à doses répétées menées chez le rat et le chien. D'après la plus forte dose, le ratio d'exposition est 8,6 fois plus élevé que l'exposition observée chez des patients ayant reçu une dose de 150 mg, laquelle est plus élevée que la dose maximale de 125 mg recommandée chez l'être humain.

Génotoxicité : Ni le test d'Ames, le test de lymphome de souris, le test de réparation de l'ADN dans des hépatocytes de rats, le test d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains et dans des cellules ovariennes du hamster chinois, effectués *in vitro*, ni le test des micronoyaux effectué *in vivo* par voie orale chez la souris et le test de mutation létale récessive liée au sexe effectué *in vivo* chez la drosophile n'ont montré de signe de pouvoir mutagène ou clastogène de la rispéridone.

Aucun signe de potentiel mutagène n'a été observé non plus dans le test d'Ames *in vitro* effectué avec la solution servant d'excipient (mélange de copolymères dans du DMSO).

Carcinogénicité : Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée sur la suspension de rispéridone pour administration sous-cutanée, mais de telles études ont été menées chez la souris et le rat dans le cas de la rispéridone orale. Dans ces études, des doses de rispéridone de 0,63, 2,5 et 10 mg/kg ont été administrées par voie alimentaire à des souris pendant 18 mois, et à des rats pendant 25 mois. Ces doses correspondent à environ 0,2, 0,75 et 3 fois (pour la souris) et à environ 0,4, 1,5 et 6 fois (pour le rat) la DMRH orale (16 mg/jour) exprimée en mg/m² de surface corporelle. La dose maximale tolérée n'a pas été atteinte chez les souris mâles. Une augmentation statistiquement significative des adénomes de l'hypophyse, des adénomes du pancréas endocrine et des adénocarcinomes des glandes mammaires a été observée. Le [Tableau 9](#) présente un résumé des doses, exprimées en multiples de la DMRH en mg/m² et en mg/kg, auxquelles ces tumeurs sont survenues.

Tableau 9 — Résumé des tumeurs observées avec la rispéridone orale et multiples de la DMRH (en mg/m² et en mg/kg) auxquelles elles sont survenues

Type de tumeur	Espèce	Sexe	Multiples de la DMRH en mg/m ² (mg/kg)	
			Dose minimale produisant un effet	Dose maximale ne produisant pas d'effet
Adénomes hypophysaires	Souris	Femelle	0,75 (9,4)	0,2 (2,4)
Adénomes du pancréas endocrine	Rat	Mâle	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)
Adénocarcinomes des glandes mammaires	Souris	Femelle	0,2 (2,4)	Aucune
	Rat	Femelle	0,4 (2,4)	Aucune
	Rat	Mâle	6,0 (37,5)	1,5 (9,4)
Néoplasme des glandes mammaires, Total	Rat	Mâle	1,5 (9,4)	0,4 (2,4)

Les antipsychotiques, à ce que l'on a montré, entraînent une augmentation chronique des taux de prolactine chez les rongeurs. Les taux de prolactine n'ont pas été mesurés lors des études sur le pouvoir carcinogène de la rispéridone ; cependant, les mesures effectuées lors des études de toxicité subchronique ont montré que l'administration de rispéridone aux mêmes doses que celles qui ont été employées dans les études de carcinogénicité faisait augmenter les taux de prolactine sérique par un facteur de 5 chez la souris et de 6 chez le rat. Une augmentation des tumeurs de l'hypophyse, du pancréas endocrine et des glandes mammaires a été observée chez les rongeurs après l'administration chronique d'autres antipsychotiques, hausse qui est considérée comme étant médiée par la prolactine. On ignore dans quelle mesure ces observations sur la survenue de tumeurs endocrines à médiation prolactinique chez les rongeurs sont représentatives du risque chez l'être humain.

Effet nocif sur la fécondité

Toxicologie relative à la reproduction et au développement : Des cas d'hypospermatogénèse possiblement liée à la dose ont été observés dans l'étude à dose unique menée chez le chien. De plus, la rispéridone orale (0,16 à 5 mg/kg) a eu un effet négatif sur l'accouplement, mais non sur la fécondité, dans trois études de reproduction menées chez le rat à des doses équivalant à 0,1 – 3 fois la DMRH (16 mg/jour) exprimée en mg/m² de surface corporelle. Cet effet semble toucher

les femelles, car aucune altération du comportement copulatif n'a été observée dans l'étude sur la fécondité des mâles. Dans une étude chez le beagle au cours de laquelle les chiens ont reçu des doses orales subchroniques de 0,31 à 5 mg/kg, une réduction de la motilité et de la concentration des spermatozoïdes a été observée aux doses correspondant à 0,6 – 10 fois la DMRH (exprimée en mg/m² de surface corporelle). Une diminution dose-dépendante de la testostérone sérique a également été observée à ces mêmes doses. La testostérone sérique ainsi que la motilité des spermatozoïdes et leur concentration se sont quelque peu rétablies une fois le traitement interrompu, mais elles sont néanmoins restées plus faibles qu'avant. Aucune dose sans effet n'a pu être établie ni chez le rat, ni chez le chien.

Renseignements sur le médicament, à l'intention des patients

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **LONGAVO**^{MC}

Risperidone pour suspension injectable à libération prolongée

Les présents renseignements sur le médicament ont été écrits à l'intention de la personne appelée à prendre **LONGAVO**.

Il peut s'agir de vous-même ou d'une personne dont vous prenez soin. Veuillez lire ces renseignements attentivement. Conservez-les au cas où vous auriez besoin de les relire.

Comme il ne s'agit que d'un résumé, vous n'y trouverez pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Si vous avez d'autres questions au sujet de **LONGAVO** ou désirez obtenir plus d'information, communiquez avec un professionnel de la santé.

Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- **Augmentation du risque de décès chez les personnes âgées atteintes de démence** : Les médicaments comme **LONGAVO** peuvent accroître le risque de décès chez les personnes âgées atteintes de démence.
- **L'utilisation de LONGAVO n'est pas approuvée chez les patients atteints de démence.**

Indications de LONGAVO

- **LONGAVO** est utilisé pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes.

Mode d'action de LONGAVO

LONGAVO appartient à un groupe de médicaments appelés antipsychotiques, lesquels agissent sur certaines substances chimiques (neurotransmetteurs) des cellules nerveuses. Les antipsychotiques agissent sur la dopamine et la sérotonine, substances chimiques qui permettent aux cellules nerveuses du cerveau de communiquer entre elles. On ignore comment **LONGAVO** agit au juste, mais il semble que ce médicament corrige l'équilibre entre la dopamine et la sérotonine dans l'organisme.

Ingrédients de LONGAVO

Ingrédient médicinal : Risperidone

Ingrédients non médicinaux : Copolymère dibloc mPEG-PDL, diméthylsulfoxyde et copolymère tribloc PDL-PEG-PDL.

LONGAVO est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

LONGAVO en suspension injectable à libération prolongée est offert en seringues unidoses préremplies dans les teneurs suivants :

- Dose mensuelle de : 50 mg / 0,14 mL, 75 mg / 0,21 mL, 100 mg / 0,28 mL, 125 mg / 0,35 mL

Chaque teneur est offerte sous forme d'un ensemble contenant : une seringue unidosé préremplie et une aiguille de 5/8 po et de calibre 21.

Vous ne devez pas prendre LONGAVO si :

- vous êtes allergique à la rispéridone, à la palipéridone ou à n'importe quel ingrédient non médicinal de LONGAVO (voir **Quels sont les ingrédients de LONGAVO ?**).

Avant de prendre LONGAVO, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :

- avez déjà eu une réaction allergique grave à d'autres médicaments, y compris la rispéridone orale ou la palipéridone orale ;
- avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC), un mini-AVC ou une hypertension (haute pression). Les médicaments comme LONGAVO peuvent accroître le risque d'AVC chez les personnes âgées atteintes de démence ;
- avez le syndrome malin des neuroleptiques (un trouble qui entraîne une fièvre élevée et une raideur dans les muscles) ;
- souffrez de dyskinésie tardive (un trouble qui cause des mouvements incontrôlés et répétés de la langue, du visage ou d'autres parties du corps) ;
- souffrez de diabète ou d'hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang), risquez d'avoir de tels problèmes de santé, ou avez des antécédents familiaux de diabète (il y a des personnes diabétiques dans votre famille) ;
- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Si vous devenez enceinte, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé ;
- allaitez ou prévoyez le faire ;
- avez ou avez déjà eu une érection prolongée et/ou douloureuse ;
- avez déjà eu des pertes de conscience ou des convulsions ;
- avez déjà eu des problèmes de reins ou de foie ;
- avez des antécédents :
 - de problèmes cardiaques et/ou des problèmes de vaisseaux sanguins ;
 - de problèmes de battements cardiaques.
- suivez un traitement contre l'hypertension (haute pression) ;
- prenez des médicaments qui agissent sur les battements cardiaques ;
- souffrez de pneumonie par aspiration (sorte d'infection pulmonaire) ;
- avez tendance à faire de l'hypotension (basse pression), avez ou avez déjà eu une maladie cardiaque ou reçu un traitement contre les maladies cardiaques qui augmente le risque d'hypotension ou d'étourdissement ou de sensation de faiblesse lorsqu'on se lève après avoir été couché ou assis ;
- risquez d'avoir des caillots sanguins. Les facteurs de risque de caillots sanguins sont les suivants :
 - antécédents familiaux de caillots sanguins ;
 - âge supérieur à 65 ans ;
 - tabagisme ;
 - embonpoint ;
 - chirurgie majeure récente (comme le remplacement d'une hanche ou d'un genou) ;

- avez déjà eu un faible nombre de globules blancs dans le sang. Si vous faites de la fièvre ou que vous attrapez une infection pendant le traitement par LONGAVO, avertissez immédiatement votre professionnel de la santé.
- avez des taux élevés de cholestérol ou de corps gras (triglycérides) dans le sang ;
- avez, avez déjà eu ou risquez d'avoir les problèmes suivants :
 - apnée du sommeil (trouble du sommeil caractérisé par des interruptions de la respiration pendant le sommeil) ;
 - somnambulisme ;
 - trouble de l'alimentation lié au sommeil.
- avez la maladie de Parkinson ;
- prenez ou envisagez prendre tout autre médicament (produits en vente libre ou sur ordonnance, ou produits de santé naturels) ;
- buvez de l'alcool ou consommez des drogues illicites ;
- avez ou avez déjà eu un cancer du sein ;
- avez une tumeur de l'hypophyse ;
- avez la maladie d'Alzheimer ;
- avez une démence à corps de Lewy ;
- avez soif et vous sentez mal ;
- faites beaucoup d'exercice. Ce type de médicament peut perturber la capacité du corps à s'adapter à la chaleur. Évitez les situations qui font monter excessivement la température du corps ou qui entraînent une déshydratation (par exemple, activité physique intense ou exposition à une chaleur extrême) pendant le traitement par LONGAVO ;
- prévoyez subir une intervention oculaire, comme une chirurgie de la cataracte (opération destinée à traiter une opacité du cristallin). Dites à votre ophtalmologiste quels sont les médicaments que vous prenez.

Autres mises en garde pertinentes

Patients âgés atteints de démence : Les études ont montré que, chez les patients âgés atteints de démence, la prise de TEVA-RISPÉRIDONE seul ou en association avec du furosémide (un diurétique) est liée à une augmentation du taux de décès.

- Mentionnez à votre professionnel de la santé si vous prenez du furosémide. Ce médicament peut servir à traiter :
 - l'enflure de certaines parties du corps, causée par une accumulation excessive de liquide ;
 - certains problèmes cardiaques ;
 - l'hypertension.
- Chez les patients âgés atteints de démence, la rispéridone orale et les autres médicaments appartenant au même groupe que TEVA-RISPÉRIDONE ont également été liés à des effets secondaires, tels entre autres :
 - une modification soudaine de l'état mental ;
 - une faiblesse ou un engourdissement soudains du visage, des bras ou des jambes, d'un côté du corps en particulier ;
 - des troubles de l'élocution ;
 - des problèmes de vision.

Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces symptômes, **consultez un médecin immédiatement.**

Analyses sanguines : Surveillance et tests : Si vous prenez certains médicaments, votre professionnel de la santé pourrait exiger que vous passiez des tests de sang, afin de vérifier la progression de votre état. Il est important que vous subissiez ces analyses de sang.

Conduite automobile ou utilisation de machines : Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machine tant que vous ne saurez pas comment vous réagissez à **LONGAVO**. **LONGAVO** peut entraîner de la somnolence (envie de dormir) ou brouiller la vision chez certaines personnes.

Chutes : De la somnolence (envie de dormir), une baisse de la tension artérielle lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout, des problèmes de vue et des troubles de la parole ont été rapportés lors de l'utilisation d'antipsychotiques. Ces effets peuvent provoquer des chutes, et par conséquent, des fractures ou d'autres blessures liées aux chutes. Certains médicaments, certaines maladies ou certaines situations peuvent les aggraver.

Gain de poids : Un gain de poids a été observé chez des patients qui recevaient des antipsychotiques. Votre professionnel de la santé surveillera peut-être votre poids corporel pendant le traitement par **LONGAVO**.

Analyses sanguines : Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses sanguines avant le début du traitement par **LONGAVO**. Il vérifiera votre glycémie (taux de sucre dans le sang), et si vous présentez certains facteurs de risque, il vérifiera également le nombre de globules blancs dans votre sang. Votre professionnel de la santé continuera à vous faire passer des analyses sanguines tout au long du traitement par **LONGAVO**.

Dysphagie : Si vous avez de la difficulté à avaler ou des problèmes d'œsophage (troubles de la motilité de l'œsophage), parlez-en à votre professionnel de la santé, car vous risquez d'avoir une pneumonie provoquée par le passage d'aliments ou de liquides dans les poumons.

Réactions cutanées graves : Des réactions cutanées pouvant être graves ou potentiellement mortelles ont été rapportées pendant le traitement par la rispéridone, mais il s'agissait de cas très rares. Il s'agissait plus précisément de problèmes de peau comme le syndrome Stevens-Johnson (SSJ), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux). Les manifestations suivantes peuvent être liées à ces réactions cutanées :

- Signes précoces :
 - fièvre ;
 - éruption cutanée grave ;
 - gonflement des ganglions lymphatiques ;
 - sensation d'avoir la grippe ;
- formation d'ampoules et desquamation pouvant débuter autour ou à l'intérieur de la bouche, du nez ou des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps.
- Signes tardifs :
 - jaunissement de la peau ou des yeux ;
 - essoufflement ;
 - toux sèche ;
 - douleur ou gêne à la poitrine ;
 - soif ;
 - diminution du nombre de mictions (fait d'uriner) et du volume de l'urine.

Si l'un ou l'autre des symptômes mentionnés ci-dessus se manifeste durant la prise de **LONGAVO**, communiquez **immédiatement** avec votre professionnel de la santé.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : Le SMN est une réaction potentiellement mortelle qui a été signalée pendant l'utilisation des antipsychotiques. Les symptômes du SMN sont les suivants :

- raideur ou inflexibilité marquée des muscles associées à une forte fièvre,
- battements cardiaques rapides ou irréguliers,
- transpiration,
- état de confusion ou altération de la conscience.

Appelez votre professionnel de la santé **immédiatement** si vous commencez à ressentir l'un ou l'autre de ces symptômes pendant le traitement par **LONGAVO**.

Dyskinésie tardive : Comme c'est le cas de tous les autres antipsychotiques, **LONGAVO** peut provoquer des contractions musculaires involontaires irréversibles ou des mouvements inhabituels/anormaux du visage, de la langue ou d'autres parties du corps.

Hausse du taux de prolactine : **LONGAVO** peut entraîner une hausse du taux d'une hormone appelée *prolactine* dans le sang, qui est mise en évidence grâce à une analyse sanguine. Les symptômes de la hausse du taux de prolactine sont les suivants :

- chez les hommes :
 - gonflement des seins,
 - difficulté à avoir ou à maintenir une érection, ou autre forme de dysfonction sexuelle,
- chez les femmes :
 - sensation de gêne dans les seins,
 - écoulement de lait des mamelons (même chez les femmes qui ne sont pas enceintes),
 - absence des règles ou autres problèmes menstruels.

Si vous avez un taux élevé de prolactine et une maladie appelée *hypogonadisme*, vous êtes peut-être exposé à un risque accru de fracture attribuable à l'ostéoporose. Ce problème s'observe tant chez les hommes que chez les femmes.

Effets sur les nouveau-nés : Ne suivez pas de traitement par **LONGAVO** si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir, sauf si vous en avez parlé avec votre professionnel de la santé.

Si vous recevez **LONGAVO** pendant la grossesse ou si l'avez reçu avant de devenir enceinte, votre nouveau-né pourrait avoir les problèmes suivants :

- tremblements,
- raideur et/ou faiblesse des muscles,
- somnolence (envie de dormir),
- agitation,
- problèmes respiratoires,
- difficulté à s'alimenter.

Consultez un médecin immédiatement si votre nouveau-né présente l'un ou l'autre de ces symptômes. Chez certains nouveau-nés, ces symptômes peuvent être graves et nécessiter une hospitalisation.

Il est important que votre professionnel de la santé dispose de tous les renseignements ci-dessus avant de vous prescrire **LONGAVO**. Vous ou votre proche aidant devez lire cette liste attentivement et en discuter avec lui.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient [également] interagir avec **LONGAVO :**

- autres antipsychotiques ;
- médicaments utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson, comme la carbidopa et la lévodopa ;
- médicaments utilisés pour le traitement des convulsions, comme la carbamazépine, le topiramate, la phénytoïne et le phénobarbital ;

- médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques, comme l'itraconazole ;
- antidépresseurs, comme la paroxétine et la fluoxétine ;
- médicaments utilisés pour le traitement des troubles du rythme cardiaque, comme la quinidine ;
- médicaments utilisés pour le traitement des infections, comme la rifampine ;
- médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension (haute pression) ou de l'hypotension (basse pression) ;
- médicaments qui agissent sur les « sels » du corps (sodium, potassium, magnésium), comme le furosémide (un diurétique, qui élimine l'excès d'eau dans le corps) ;
- médicaments qui stimulent l'activité du cerveau (psychostimulants), comme le méthylphénidate ;
- certains médicaments utilisés pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou du sida, comme le ritonavir (NORVIR^{MD}) ;
- alcool.

Certains médicaments peuvent accroître ou réduire la quantité de rispéridone dans le sang. Si vous prenez d'autres médicaments en même temps que **LONGAVO**, votre professionnel de la santé devra peut-être changer les doses de ces médicaments.

Prenez uniquement les médicaments qui vous ont été prescrits par votre professionnel de la santé. Comme **LONGAVO** agit principalement sur le cerveau, il pourrait interagir avec d'autres médicaments qui agissent également sur le cerveau.

NE CONSOMMEZ PAS d'alcool.

Administration de LONGAVO

LONGAVO s'administre une fois par mois, par injection sous-cutanée pratiquée par un professionnel de la santé dans la région abdominale ou dans la partie supérieure du bras. **LONGAVO** ne doit être administré par aucune autre voie.

Ne frottez pas et ne massez pas le point d'injection après l'injection.

Dose habituelle

Si vous n'avez jamais reçu de préparation de rispéridone, votre professionnel de la santé vous fera peut-être prendre de la rispéridone orale avant le début du traitement par **LONGAVO**.

LONGAVO s'administre :

- Une fois par mois à raison de : 50 mg / 0,14 mL, 75 mg / 0,21 mL, 100 mg / 0,28 mL ou 125 mg / 0,35 mL

Surdosage

Les patients qui reçoivent une trop grande quantité de rispéridone peuvent ressentir les symptômes suivants :

- altération de la conscience ;
- somnolence (envie de dormir) ;
- tremblements excessifs ;
- raideur musculaire excessive ;
- battements cardiaques rapides ;
- battements cardiaques irréguliers ou autres symptômes associés à des battements cardiaques irréguliers, comme une sensation de tête légère ou une perte de conscience ;

- étourdissements ou sensation de tête légère lors du passage à la position debout ;
- crises convulsives.

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de **LONGAVO**, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, ou composez le numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669) de Santé Canada, même en l'absence de signes ou symptômes.

Dose oubliée

Si vous ratez votre rendez-vous, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé pour l'informer que vous n'avez pas reçu l'injection prévue. Il fixera votre prochain rendez-vous en conséquence.

Effets secondaires possibles de LONGAVO

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de **LONGAVO**. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires fréquents sont les suivants :

- gain de poids ;
- constipation ;
- somnolence (envie de dormir) ;
- manque d'énergie, fatigue ;
- douleur aux extrémités ;
- mal de dos ;
- difficulté à s'endormir ou à resté endormi ;
- agitation ou difficulté à rester en place ;
- anxiété ;
- douleur musculaire ;
- raideur, spasmes ou secousses musculaires ;
- ralentissement des mouvements ;
- irritation des yeux.

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence/Effet secondaire/Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ce médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Éruption cutanée seulement.		✓	
Dystonie : Mouvements de torsion incontrôlables qui peuvent altérer la posture ou toucher le visage, notamment les yeux, la bouche, la langue ou la mâchoire.		✓	
PEU FRÉQUENT			
Crises convulsives : Perte de conscience associée à des tremblements incontrôlables.			✓
Dyskinésie tardive : Contractions musculaires involontaires ou mouvements anormaux du visage, de la langue ou d'autres parties du corps.		✓	
Réaction allergique grave (même chez les personnes qui ont déjà pris de la rispéridone orale ou de la palipéridone orale) : Fièvre, difficulté à avaler ou à respirer, démangeaisons, éruption cutanée, gonflement du visage, de la bouche, des lèvres ou de la langue, essoufflement, et parfois chute de la tension artérielle (ensemble de symptômes qui constituent une réaction anaphylactique).			✓
Dysphagie : Difficulté à avaler qui peut faciliter le passage des aliments ou des liquides dans les poumons.		✓	
RARE			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur intense dans la partie supérieure du ventre, fièvre, nausées, vomissements.			✓
Jaunisse : Jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée.			✓
Rhabdomyolyse (dégradation de muscles endommagés) : Urine très foncée (comme le thé), symptômes de dégradation des muscles, notamment douleur musculaire, sensibilité musculaire et/ou courbatures, faiblesse et gonflement des muscles ; cet effet peut être décelé grâce à une analyse sanguine et peut entraîner une insuffisance rénale.			✓
Caillots sanguins : Gonflement et rougeur d'un bras ou d'une jambe, qui peuvent être douloureux ou chauds au toucher ; vous pourriez ressentir soudainement des douleurs à la poitrine, des difficultés à respirer et des palpitations cardiaques.		✓	

Fréquence/Effet secondaire/Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ce médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
État de confusion, altération de la conscience, forte fièvre ou raideur musculaire marquée			✓
Leucopénie (diminution du nombre de globules blancs) / neutropénie : Infections, fatigue, courbatures, douleurs et symptômes semblables à ceux de la grippe.			✓
TRÈS RARE			
Diabète compliqué ou non maîtrisé Complications potentiellement mortelles d'un diabète non maîtrisé (par exemple, essoufflement, confusion et perte de conscience).			✓
Variations marquées de la température corporelle (généralement attribuables à l'association de plusieurs facteurs, notamment chaleur ou froid extrêmes).			✓
Perte soudaine de la vue ou cécité.			✓
Priapisme : Érection prolongée (qui persiste plus de 4 heures) et douloureuse.			✓
Accident vasculaire cérébral (AVC) : Apparition soudaine d'une faiblesse ou d'un engourdissement du visage, des bras ou des jambes, en particulier d'un seul côté du corps, difficulté à articuler ou problèmes de vue, même si ces symptômes ne sont que de courte durée.			✓
Tendance à avoir facilement des ecchymoses (bleus), saignement excessif.		✓	
Réactions au point d'injection Réactions au point d'injection qui peuvent nécessiter des soins médicaux, notamment accumulation de pus attribuable à une infection bactérienne, infection profonde de la peau, bosse ou masse sous la peau, accumulation de sang ou ecchymose (bleu) marquée, cellules ou tissus morts, ou ulcération de la peau.		✓	
Catatonie : Incapacité de bouger ou de réagir tout en étant éveillé.		✓	
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (éruption cutanée grave) : Rougeur et/ou desquamation (fait de peler) de la peau et/ou des muqueuses qui tapissent l'intérieur des lèvres, les yeux, la bouche, les fosses nasales ou les organes génitaux, et/ou apparition de cloques sur celles-ci, qui sont associées à une fièvre, à des frissons, à des maux de tête, à de la toux, à des courbatures ou à un gonflement des ganglions lymphatiques.			✓
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (réaction cutanée grave) :			✓

Fréquence/Effet secondaire/Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ce médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rougeur et/ou desquamation (fait de peler) de la peau, et/ou apparition de cloques sur celle-ci.			
Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux) (réaction cutanée grave qui peut également toucher plus d'un autre organe) : Fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, symptômes semblables à ceux de la grippe, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne à la poitrine, soif, diminution des mictions (fait d'uriner), diminution du volume de l'urine.			✓
Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : Raideur ou inflexibilité marquées des muscles associées à une forte fièvre, à des battements cardiaques rapides ou irréguliers, à de la transpiration, à un état de confusion ou à une altération de la conscience.			✓

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

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

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver **LONGAVO** au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, dans l'emballage original afin de le protéger de la lumière. Avant d'administrer **LONGAVO**, laisser la trousse atteindre la température ambiante, soit 20 °C à 25 °C, ce qui prend au moins 30 minutes.

LONGAVO peut être conservé dans l'emballage d'origine non ouvert à la température ambiante, soit entre 20 °C et 25 °C, pendant un maximum de 90 jours avant l'administration. Si l'emballage n'a pas été ouvert, **LONGAVO**

peut être remis au réfrigérateur dans les 90 jours. Une fois l'emballage ouvert, **LONGAVO** doit être utilisé immédiatement ou jeté.

Garder **LONGAVO** hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de LONGAVO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, accessible depuis la Base de données sur les produits pharmaceutiques du site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), dans le site Web du fabricant (www.tevacanada.com), ou en composant le 1-800-268-4127, poste 3.

Le présent feuillet a été rédigé par Teva Canada Innovation.

Date d'autorisation : 2025-06-18