

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Prpms-RISPERIDONE

Comprimés de rispéridone, USP
0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg

Rispéridone en solution orale, USP
Rispéridone (sous forme de tartrate de rispéridone)
1 mg/mL

Prpms-RISPERIDNE ODT

Comprimés de rispéridone à dissolution orale, norme maison
0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg

ANTIPSYCHOTIQUE

PHARMASCIENCE INC.
6111 Ave. Royalmount, bureau 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de révision :
21 août 2018

www.pharmascience.com

Numéro de contrôle de la présentation : 218247

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	18
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	36
SURDOSAGE.....	40
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	41
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	43
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	44
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	46
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	46
ESSAIS CLINIQUES	47
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	53
TOXICOLOGIE	56
RÉFÉRENCES	65
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	70
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	77

Pr_{pms}-RISPERIDONE

Comprimés de rispéridone, USP
0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg

Rispéridone en solution orale, USP
Rispéridone (sous forme de tartrate de rispéridone)
1 mg/mL

Pr_{pms}-RISPERIDONE ODT

Comprimés de rispéridone à dissolution orale, norme maison
0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg

Antipsychotique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg	Tous les comprimés contiennent : dioxyde de silice colloïdal, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol et laurylsulfate de sodium. Les comprimés dosés à 0,25 mg contiennent aussi du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer jaune et du polyalcool de vinyl. Les comprimés dosés à 0,5 mg contiennent aussi du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer jaune et du polyalcool de vinyle. Les comprimés dosés à 1 mg contiennent aussi du citrate d'éthyle, du dioxyde de titane, de l'hydroxypropyl méthylcellulose et du polydextrose. Les comprimés dosés à 2 mg contiennent aussi du FD & C jaune n°6 sur substrat d'aluminium, du dioxyde de titane, du polyalcool de vinyle et du talc. Les comprimés dosés à 3 mg contiennent aussi du FD & C jaune n° 6 sur substrat

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
		d'aluminium, du D & C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, du dioxyde de titane, du polyalcool de vinyle et du talc. Les comprimés dosés à 4 mg contiennent aussi du FD & C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, du D & C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, du polyalcool de vinyle et du talc.
	Solution à 1 mg/mL	Acide benzoïque, acide tartrique, eau purifiée, hydroxyde de sodium et solution de sorbitol.
	Comprimés à dissolution orale à 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg	Aspartame, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, essence de menthe poivrée, fumarate de stéaryle sodique, gomme arabique, mannitol, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, et sorbitol.

Pour de plus amples renseignements, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ADULTES

Schizophrénie

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

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

Démence grave de type Alzheimer – Prise en charge des symptômes d'agressivité et des symptômes psychotiques

pms-RISPERIDONE est indiqué pour la prise en charge à court terme des symptômes d'agressivité ou des symptômes psychotiques chez les patients atteints de démence grave de type Alzheimer qui ne répondent pas aux approches non pharmacologiques en présence d'un risque d'automutilation ou de blessure à autrui. Le traitement par la rispéridone n'a eu aucun effet sur d'autres troubles comportementaux observés dans cette population de patients, ni sur le degré d'avancement de la maladie (voir *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES*).

On recommande aux médecins d'évaluer les risques et avantages de l'utilisation de la rispéridone chez les patients âgés atteints de démence de type Alzheimer, en tenant compte des prédicteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ou des affections cardiovasculaires existantes chez chaque patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Trouble bipolaire – Manie

pms-RISPERIDONE est indiqué en monothérapie pour le traitement aigu des épisodes maniaques associés au trouble bipolaire I.

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

Gériatrie (> 65 ans)

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

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de la rispéridone chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

**Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence
Le risque de décès chez les patients âgés atteints de démence et traités avec des antipsychotiques atypiques est plus élevé que chez ceux recevant un placebo. L'analyse de treize essais contrôlés par placebo portant sur plusieurs antipsychotiques atypiques**

(durée modale de 10 semaines) et regroupant ce type de patients a révélé une augmentation moyenne du risque de décès par un facteur de 1,6 chez les patients traités par le médicament. Bien que les causes de décès aient été variées, la plupart des décès semblaient être d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex., pneumonie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients gériatriques atteints de démence).

Généralités

Régulation de la température corporelle

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

Phénylcétonurie

La phénylalanine entre dans la composition de l'aspartame. Les comprimés pms-RISPERIDONE ODT (rispéridone à dissolution orale) contiennent de l'aspartame (1, 1, 2, 2 et 2 mg) par comprimé de 0,5, 1, 2, 3 et 4 mg, respectivement.

Intervalle QT

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

Chutes

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

Carcinogénèse et mutagénèse

Carcinogénèse

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

0,75 et 3 fois la DMRH (dans le cas des souris) ou à 0,4, 1,5 et 6 fois la DMRH (dans le cas des rats). On n'a pas atteint une dose maximale tolérable pour la souris mâle. On a observé une augmentation statistiquement significative du nombre d'adénomes de l'hypophyse, d'adénomes du pancréas endocrine ainsi que d'adénocarcinomes de la glande mammaire. Les multiples de la DMRH exprimée en mg/m² (mg/kg) auxquels ces tumeurs sont survenues sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

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

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

Mutagenèse

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

Troubles de la reproduction

Dans trois études de reproduction (deux études de segment I et une étude sur plusieurs générations) menées sur des rats Wistar, la rispéridone (0,16 à 5 mg/kg) a perturbé l'accouplement, mais n'a pas eu d'effet sur la fertilité à des doses en mg/m² comprises entre 0,1

et 3 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain (DMRH). L'effet semblait être lié aux femelles car on n'a pas relevé de modification du comportement d'accouplement au cours de l'étude de segment I durant laquelle seuls les mâles ont été traités. Au cours d'une étude subchronique chez des chiens beagle recevant de la rispéridone à raison de 0,31 à 5 mg/kg, la motilité et la concentration des spermatozoïdes étaient réduites aux doses correspondant à 0,6 à 10 fois la DMRH exprimée en mg/m². Une diminution du taux de testostérone sérique proportionnelle à la dose a également été observée aux mêmes doses. Le taux de testostérone sérique et les paramètres concernant les spermatozoïdes se sont partiellement rétablis, mais sont demeurés moins élevés après l'arrêt du traitement. Aucune dose dépourvue d'effet n'a été relevée chez le rat ni chez le chien.

Cardiovasculaire

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

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

Endocrinien/métabolisme

Hyperglycémie et diabète sucré

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

L'évaluation de la relation entre l'utilisation d'un antipsychotique atypique et des anomalies du glucose est compliquée par la possibilité d'un risque de fond plus élevé de diabète sucré chez les patients atteints de schizophrénie et par l'incidence croissante de diabète sucré dans la population générale. En présence de ces facteurs de confusion, le rapport entre l'emploi d'antipsychotiques atypiques et la survenue d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie n'est pas entièrement élucidé. Cependant, des études épidémiologiques semblent indiquer qu'il y a un risque accru d'événements indésirables liés à une hyperglycémie apparue en cours de traitement chez des patients traités avec des antipsychotiques atypiques. On ne dispose pas d'estimations précises du risque d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie chez des patients recevant des antipsychotiques atypiques.

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

Dyslipidémie

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

Hyperprolactinémie

Comme on le voit avec d'autres antipsychotiques atypiques exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D2, la rispéridone entraîne une élévation du taux de prolactine qui persiste en cas d'administration chronique.

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

Trouble bipolaire : Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, on a observé des taux de prolactine plus élevés chez les patients traités par la rispéridone que chez les patients recevant de l'halopéridol. L'incidence d'événements indésirables ayant un lien possible avec la prolactine

chez les patients traités avec 1 à 6 mg/jour de rispéridone était de 2,3 %, incidence plus élevée que celle rapportée chez les patients ayant reçu un placebo (0,5 %) ou l'halopéridol (0 %) (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Comme les expériences effectuées sur les cultures de tissus indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein sont dépendants de la prolactine *in vitro*, on ne doit administrer pms-RISPERIDONE aux personnes chez lesquelles un cancer du sein a été antérieurement détecté que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles. La prudence est également de règle quand on envisage de prescrire pms-RISPERIDONE à des patients atteints de tumeurs hypophysaires. Les manifestations possibles d'une élévation de la prolactinémie sont l'aménorrhée, la galactorrhée, la gynécomastie, les troubles de la fonction sexuelle, l'absence d'éjaculation, la diminution de la libido, l'impuissance, la lactation non puerpérale et la ménorragie (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Une hyperprolactinémie prolongée, accompagnée d'un hypogonadisme, peut entraîner une baisse de la densité minérale osseuse, aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

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

Gain de poids

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

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

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

Gastro-intestinal

Effet antiémétique

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

Génito-urinaire

Priapisme

Des cas de priapisme ont été attribués à la prise de médicaments exerçant un effet alpha-bloquant. De tels cas ont été signalés avec la rispéridone dans le cadre du programme de pharmacovigilance. Comme avec d'autres médicaments psychotropes, cette réaction indésirable ne semblait pas être liée à la dose ni être en corrélation avec la durée du traitement.

Hématologique

Effet de classe entraînant leucopénie, neutropénie ou agranulocytose

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

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

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

Thrombo-embolie veineuse

Des cas de thrombo-embolie veineuse (TEV), y compris des embolies pulmonaires fatales, ont été signalés lors de la prise de médicaments antipsychotiques, dont la rispéridone, dans le cadre de rapports de cas et d'études observationnelles. Lors de la prescription de la rispéridone, il faut

identifier tous les facteurs de risque possibles de TEV et mettre en œuvre des mesures préventives.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Bien que la pharmacocinétique de la rispéridone chez des insuffisants hépatiques ait été comparable à celle chez de jeunes sujets volontaires, la fraction libre de rispéridone a augmenté d'environ 35 % (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers et Tableau 1.9). Ce phénomène pouvant se traduire par un effet pharmacologique plus prononcé, il est recommandé de réduire la dose initiale et la dose maximale en présence de toute dysfonction hépatique quel qu'en soit le degré de sévérité (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Neurologique

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

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

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

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

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

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

Dyskinésie tardive (DT)

Le syndrome de dyskinésie tardive, qui consiste en des mouvements dyskinétiques involontaires et parfois irréversibles, peut apparaître chez des patients traités par des antipsychotiques

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

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

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

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

Effet potentiel sur les fonctions cognitives et motrices

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

Schizophrénie : Dans les études cliniques contrôlées (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Schizophrénie et troubles psychotiques apparentés, Tableau 1.3 et Tableau 1.4), l'incidence de somnolence chez les patients traités par la rispéridone était cliniquement comparable à celle constatée avec le placebo (3 à 4 % des patients traités par la rispéridone à des doses \leq 10 mg en comparaison avec 1 % des patients traités avec un placebo).

Trouble bipolaire : Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés portant sur le traitement aigu des épisodes maniaques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Trouble bipolaire - Manie, Tableau 1.7), l'incidence de somnolence a été supérieure chez les patients traités par la rispéridone par rapport à celle chez les patients ayant reçu un placebo ou de l'halopéridol (12 % des patients ayant pris 1

à 6 mg/jour de rispéridone par rapport à 4 % des patients sous placebo et 4 % des patients ayant pris de l'halopéridol).

Crises convulsives

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

Parkinsoniens et patients atteints de démence avec corps de Lewy

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

Ophthalmologique

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

On a observé des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire pendant une chirurgie de la cataracte chez des patients traités par des médicaments exerçant un effet antagoniste sur les récepteurs adrénergiques alpha1a, comme la rispéridone (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation).

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

Psychiatrique

Suicide

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

Rénal

Chez des insuffisants rénaux, la pharmacocinétique de la rispéridone était nettement altérée. Chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère, la clairance de la rispéridone et son métabolite actif, la 9-hydroxy-rispéridone, réunies, était diminuée de 60 % par rapport à celle observée chez des jeunes sujets sains (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers et Tableau 1.9). Par conséquent, il est recommandé de recourir à des doses initiales et à des doses maximales moins élevées de pms-RISPERIDONE en présence de toute dysfonction rénale, quel qu'en soit le degré de sévérité. Il pourrait aussi s'avérer utile de surveiller la fonction rénale chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Populations particulières

Femmes enceintes

Effets tératogènes

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

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

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

Effets non tératogènes

Les nouveau-nés ayant été exposés aux antipsychotiques (dont la rispéridone) au cours du troisième trimestre de la grossesse peuvent présenter des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage après la naissance. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation ont été signalés chez ces nouveau-nés. Le degré de gravité de ces complications variait. Dans certains cas, les symptômes

se sont résorbés spontanément, alors que dans d'autres, les nouveau-nés ont dû être transportés à l'unité des soins intensifs et ont nécessité une hospitalisation prolongée.

pms-RISPERIDONE ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que les avantages escomptés pour la mère ne l'emportent nettement sur les risques possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

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

Par conséquent, les femmes qui reçoivent pms-RISPERIDONE ne doivent pas allaiter.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de la rispéridone chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

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

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

Gériatrie (> 65 ans)

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

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

ADMINISTRATION; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers et Tableau 1.9).

Chez les patients atteints de schizophrénie, les doses supérieures à 3 mg par jour sont déconseillées. Chez les patients atteints de démence grave de type Alzheimer qui suivent un traitement pour l'agressivité ou les symptômes psychotiques, la dose optimale est de 0,5 mg deux fois par jour (1 mg par jour) et la dose maximale est de 1 mg deux fois par jour (2 mg par jour).

Patients gériatriques atteints de démence

Mortalité globale

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

Utilisation concomitante avec le furosémide

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

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

Événements indésirables cérébro-vasculaires (EICV) chez les patients âgés atteints de démence

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

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

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

Dysphagie

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Schizophrénie et troubles psychotiques apparentés

Événements indésirables associés à l'arrêt du traitement

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

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

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

Événements indésirables graves

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

Symptômes extrapyramidaux

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

Modifications des signes vitaux

Une hypotension artérielle (y compris l'hypotension orthostatique) et une tachycardie (y compris la tachycardie réflexe) ont été observées après l'administration de la rispéridone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

Modifications de l'ECG

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

Hyperprolactinémie

La rispéridone a augmenté la prolactinémie. Des manifestations associées se sont produites, notamment l'aménorrhée, la galactorrhée et des ménorragies.

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

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

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

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

Gain de poids

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

Autres événements indésirables

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

Événements indésirables enregistrés au cours des essais nord-américains

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

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

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

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

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

Événements indésirables relevés dans l'ensemble des essais internationaux

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

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

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

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

Effets indésirables pendant le traitement de longue durée

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

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

Patients âgés atteints de démence grave

Événements indésirables associés à l'arrêt du traitement

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

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

Événements indésirables	Placebo (n = 161) %	Rispéridone		
		0,5 mg/jour (n = 147) %	1 mg/jour (n = 147) %	2 mg/jour (n = 162) %
Somnolence	1,9	0	4,8	6,8
Symptômes extra-pyramidaux (SEP)	1,2	1,4	3,4	3,7
Agitation	2,5	2,0	1,4	3,7

Incidence des événements indésirables

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

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

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

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

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

De plus, lors de six essais de 4 à 12 semaines, à double insu et contrôlés par placebo menés chez des patients âgés atteints de démence, les effets indésirables médicamenteux suivants ont été signalés à une incidence $\geq 5\%$ et au moins deux fois celle observée chez d'autres populations adultes : infection urinaire, œdème périphérique, léthargie et toux.

Événements indésirables cérébro-vasculaires (EICV) chez les patients âgés atteints de démence

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

Trouble bipolaire - Manie

Événements indésirables liés à l'interruption du traitement

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

Incidence d'événements indésirables

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

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

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

Événements indésirables par appareil ou système organique	Placebo (n = 409) n (%)	Risperidone (n = 434) n (%)
Événement indésirable - terme préconisé		
Troubles de l'appareil reproducteur – femme	5 (2,8)	8 (4,4)
Lactation non puerpérale	0	5 (2,8)
Troubles de l'appareil biliaire et hépatique	2 (0,5)	6 (1,4)
Augmentation de l'ASAT	1 (0,2)	5 (1,2)

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

Remarque : L'incidence des troubles de l'appareil reproducteur chez la femme est basée sur le nombre de femmes.

(Placebo, n = 181; rispéridone, n = 180).

Suicide

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

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

Hyperprolactinémie

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

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

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

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

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

Autres effets indésirables rapportés dans les essais cliniques avec la palipéridone et la rispéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Par conséquent, les profils d'effets indésirables associés aux préparations orales et injectables de la palipéridone sont similaires et s'appliquent également à la rispéridone. En plus des effets indésirables susmentionnés, les effets indésirables indiqués ci-après, classés en utilisant les termes préférentiels de MedDRA, ont été observés avec l'utilisation de la palipéridone et/ou de la rispéridone et sont susceptibles de se produire à la fois avec la préparation orale et la préparation injectable de la rispéridone. Les effets indésirables médicamenteux suivants ont été signalés avec la rispéridone et/ou la palipéridone chez moins de 1 % des patients traités par la rispéridone dans la base de données d'essais cliniques regroupés.

Infections et infestations

Acarodermatite, bronchite, cystite, otite, conjonctivite, infection, infection localisée, onychomycose, infection des voies respiratoires, amygdalite, infection virale

Affections hématologiques et du système lymphatique

Augmentation du taux d'éosinophiles, diminution du taux d'hématocrite, neutropénie, diminution de la numération leucocytaire

Affections endocriniennes

Présence de glucose dans l'urine, hyperprolactinémie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Anorexie, cholestérolémie augmentée, triglycémie augmentée, hyperglycémie, polydipsie, perte de poids

Affections psychiatriques

Affectivité diminuée, dépression, libido diminuée, cauchemars, trouble du sommeil

Affections du système nerveux

Trouble cérébro-vasculaire, convulsions (y compris les crises de grand mal), coordination anormale, coma diabétique, hypoesthésie, perte de connaissance, paresthésie, hyperactivité psychomotrice, dyskinésie tardive, aucune réaction aux stimuli

Affections oculaires

Sécheresse oculaire, révulsion oculaire, présence de croutes sur le bord des paupières, glaucome, larmolement augmenté, hyperémie oculaire

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Acouphènes, vertige

Affections cardiaques

Bloc auriculoventriculaire, bradycardie, anomalie de la conduction cardiaque, électrocardiogramme anormal, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, arythmie sinusale

Affections vasculaires

Bouffées vasomotrices

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Dysphonie, hyperventilation, pneumonie par aspiration, râles, trouble respiratoire, congestion des voies respiratoires, respiration sifflante

Affections gastro-intestinales

Chéilite, incontinence fécale, flatulence, gastro-entérite, langue gonflée

Affections hépatobiliaires

Gamma-glutamyl transférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées, élévation des taux de transaminases

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Eczéma, dyschromie cutanée, affection de la peau, lésion cutanée

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Raideur articulaire, faiblesse musculaire, rhabdomyolyse

Affections du rein et des voies urinaires

Dysurie

Affections des organes de reproduction et du sein

Aménorrhée, écoulement mammaire, trouble de l'éjaculation, gynécomastie, trouble menstruel (y compris règles irrégulières, oligoménorrhée), dysfonction sexuelle, pertes vaginales

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Diminution de la température corporelle, frissons, malaise, syndrome de sevrage médicamenteux, œdème du visage, sensation gênante, sensation de froid dans les membres, soif

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Douleur liée à la procédure

Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation

Les événements indésirables identifiés pour la première fois lors de la surveillance après commercialisation de la rispéridone sont énumérés au tableau 1.8. Les effets indésirables médicamenteux sont présentés par catégories de fréquence estimée à partir des déclarations spontanées.

Tableau 1.8 : Effets indésirables médicamenteux (EIM) identifiés lors de la surveillance post-commercialisation de la rispéridone et/ou de la palipéridone, par catégories de fréquence estimée à partir des déclarations spontanées avec la rispéridone

Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Très rares</i>	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
<i>Rares</i>	Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	
<i>Très rares</i>	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Rares</i>	Hyperinsulinémie
<i>Très rares</i>	Diabète sucré, acidocétose diabétique, hypoglycémie, intoxication hydrique
Affections psychiatriques	
<i>Très rares</i>	Manie
Affections du système nerveux	
<i>Très rares</i>	Dysgueusie
Affections oculaires	
<i>Très rares</i>	Syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire)
Affections cardiaques	
<i>Très rares</i>	Fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	
<i>Très rares</i>	Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Très rares</i>	Syndrome d'apnée du sommeil
Affections gastro-intestinales	
<i>Très rares</i>	Pancréatite, iléus
Affections hépatobiliaires	
<i>Très rares</i>	Ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Très rares</i>	Alopécie, angio-œdème
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Très rares</i>	Rétention urinaire
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	
<i>Très rares</i>	Syndrome de sevrage médicamenteux chez les nouveau-nés
Affections des organes de reproduction et du sein	
<i>Très rares</i>	Priapisme
Troubles généraux	
<i>Très rares</i>	Hypothermie

Les événements indésirables signalés depuis la mise sur le marché de la rispéridone et ayant un lien temporel (mais non nécessairement causal) avec un traitement par rispéridone, comprennent les suivants : angio-œdème, manifestations cutanées d'allergie, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson, manifestations généralisées d'allergie, y compris un cas de choc anaphylactique, syndrome malin des neuroleptiques, troubles de la régulation thermique, apnée, fibrillation auriculaire, adénomes bénins de l'hypophyse, obstruction intestinale, aggravation de la maladie de Parkinson, événements indésirables cérébro-vasculaires, tels que des accidents vasculaires cérébraux et des ischémies cérébrales transitoires, y compris des cas de décès.

Des cas d'hyperglycémie et d'exacerbation de diabète préexistant ont été rapportés lors du traitement par la rispéridone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

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

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

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

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

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

Des risques de somnambulisme et de troubles de l'alimentation liés au sommeil ont été associés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, dont pms-RISPERIDONE.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Médicaments à action centrale et alcool

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

Lévodopa et agonistes dopaminergiques

La rispéridone peut contrer les effets de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.

Médicaments à effets hypotensifs

En raison de son pouvoir hypotensif, la rispéridone peut intensifier les effets hypotensifs d'autres agents thérapeutiques.

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

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Il est conseillé d'être prudent lors de la prescription de pms-RISPERIDONE avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Interactions médicament-médicament

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

Inhibiteurs puissants du CYP2D6

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

Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp

La coadministration de la rispéridone et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp pourrait entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Lors de l'instauration ou de l'arrêt de la coadministration de l'itraconazole ou d'un autre inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp avec la rispéridone, le médecin doit revoir la posologie de pms-RISPERIDONE.

Inducteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp

La coadministration de la rispéridone et d'un inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp pourrait entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Lors de l'instauration ou de l'arrêt de la coadministration de la carbamazépine ou d'un autre inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp avec la rispéridone, le médecin doit revoir la posologie de pms-RISPERIDONE.

Médicaments à forte fixation protéique

Lorsque la rispéridone est administré en concomitance avec des médicaments à forte fixation protéique, aucun des deux médicaments fixés aux protéines plasmatiques ne fait l'objet d'un délogement d'importance clinique.

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

Utilisation concomitante avec le furosémide

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

Effet d'autres médicaments sur le métabolisme de la rispéridone

ISRS et antidépresseurs tricycliques

Fluoxétine

La fluoxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, entraîne l'augmentation des concentrations plasmatiques de rispéridone, ainsi que ceux de rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies mais à un moindre degré. L'interaction pharmacocinétique avec la fluoxétine a été évaluée dans une étude où l'on mesurait les taux plasmatiques de la rispéridone et de ses métabolites à l'état d'équilibre avant et après un traitement de trois semaines en concomitance avec la fluoxétine (n = 10). L'ajout de la fluoxétine a augmenté d'environ deux à trois fois la concentration maximale et l'aire sous la courbe de la rispéridone, et d'environ 50 % la concentration maximale et l'aire sous la courbe de la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies. Lors de l'instauration ou de l'arrêt de la coadministration de la fluoxétine et de la rispéridone, le médecin doit revoir la posologie de pms-RISPERIDONE.

Paroxétine

La paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, entraîne l'augmentation des concentrations plasmatiques de rispéridone mais, à des doses pouvant atteindre 20 mg/jour, elle augmente de façon moins importante les taux plasmatiques de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone confondues. Cependant, de fortes doses de paroxétine pourraient entraîner l'augmentation des concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. L'interaction pharmacocinétique avec la paroxétine a été évaluée dans une étude où l'on mesurait les taux plasmatiques de rispéridone et de ses métabolites à l'état d'équilibre avant et après un traitement concomitant de quatre semaines avec la paroxétine (n = 10). Après quatre semaines de traitement par la paroxétine, les concentrations totales de rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone ont subi une augmentation significative de 45 % par rapport au départ. Lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement concomitant par paroxétine, le médecin doit réévaluer la posologie de pms-RISPERIDONE.

Antidépresseurs tricycliques

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

Sertraline

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

Agents antibactériens

Érythromycine

L'érythromycine, un inhibiteur modéré du CYP3A4, n'a entraîné aucun changement dans la pharmacocinétique de la rispéridone ou de la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies. Une dose unique de 1 mg de rispéridone a été administrée avec des doses multiples d'érythromycine (500 mg quatre fois par jour) à des volontaires sains (n = 18).

Rifampicine

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

Inhibiteurs de la cholinestérase

Galantamine et donépézil

La galantamine (n = 15) et le donépézil (n = 24), tous deux des substrats du CYP2D6 et du CYP3A4, n'ont entraîné aucun effet sur la pharmacocinétique de la rispéridone ou la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies. Des volontaires sains âgés ont reçu de la galantamine à raison de 12 mg une fois par jour en concomitance avec de la rispéridone à raison de 0,5 mg une fois par jour. Des volontaires sains de sexe masculin ont reçu du donépézil à 5 mg une fois par jour en concomitance avec de la rispéridone à 0,5 mg deux fois par jour.

Antiépileptiques

Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques du CYP3A4

On a montré que la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, réduisait de façon significative les taux plasmatiques de la rispéridone et de son métabolite actif, la 9-hydroxy-rispéridone (n = 11).

Topiramate

Volontaires sains

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

Patients atteints de trouble bipolaire

Une autre étude sur l'interaction médicament-médicament a été menée auprès de 52 patients (24 hommes, 28 femmes) âgés de 19 à 56 ans et présentant divers types de trouble bipolaire. Cette étude avait pour but d'évaluer l'effet de la coadministration de rispéridone et de topiramate sur leurs propriétés pharmacocinétiques respectives à l'état d'équilibre. Chez des sujets admissibles, on a stabilisé la posologie de la rispéridone entre 1 et 6 mg/jour pendant deux à trois semaines. On a ensuite ajusté des doses de topiramate de façon à atteindre 100, 250 et 400 mg/jour en plus de la rispéridone pendant une période maximale de six semaines. Puis on a retiré graduellement la rispéridone du traitement sur une période de quatre semaines tout en maintenant le traitement par topiramate (maximum de 400 mg/jour). On a observé une réduction statistiquement significative de l'exposition systémique à la rispéridone (baisse de 16 % et de 33 % de l'ASC₁₂, et de 13 % et de 34 % pour la C_{max} avec les doses de topiramate de 250 et 400 mg/jour respectivement). La pharmacocinétique de la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies et de la 9-hydroxy-rispéridone a très peu changé. L'exposition systémique au topiramate a légèrement diminué en la présence de rispéridone (de 12,5 % pour la C_{max} moyenne et de 11 % pour l'ASC₁₂ moyenne), cette baisse atteignant le seuil de signification statistique. Aucun changement cliniquement significatif n'a été relevé dans l'exposition systémique à la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies ou au topiramate. Les effets de doses plus élevées de topiramate (supérieures à 400 mg/jour) ne sont pas connus. Par conséquent, si on choisit d'administrer un traitement d'association, il faut surveiller de près les patients recevant l'association rispéridone-topiramate.

Antifongiques

Itraconazole

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

Kétoconazole

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

Antipsychotiques

Phénothiazines

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

Clozapine

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

Antiviraux

Inhibiteurs de la protéase

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

Bêta-bloquants

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

Inhibiteurs des canaux calciques

Vérapamil

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

Médicaments gastro-intestinaux

Antagonistes des récepteurs H₂ (cimétidine et ranitidine)

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

Effets de la rispéridone sur le métabolisme d'autres médicaments

Aripiprazole

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

Lithium

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

Valproate

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

Digoxine

On a étudié l'effet de la rispéridone (à 0,5 mg/jour fractionné en deux prises) sur les taux plasmatiques de digoxine (à 0,125 mg/jour) à l'état d'équilibre dans le cadre d'une étude croisée avec inversion de traitement à double insu chez 19 volontaires âgés en bonne santé (âge médian

de 68 ans dans une fourchette de 61 à 75 ans). La rispéridone n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre, et les sujets ont bien toléré l'administration associée des deux médicaments.

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

Interactions médicament-aliment

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

Les aliments n'ont aucun effet sur l'absorption de la rispéridone.

Interactions médicament-plante médicinale

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

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

Médicaments à action centrale et alcool

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

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

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

Schizophrénie et troubles psychotiques apparentés

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

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

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

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

Substitution de la rispéridone à d'autres antipsychotiques

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

Traitement d'entretien

Il est recommandé que les patients répondant au traitement continuent de prendre pms-RISPERIDONE à la plus faible dose nécessaire pour maintenir la rémission. On doit évaluer les patients de façon régulière dans le but de déterminer le besoin de traitement d'entretien. Bien qu'il n'existe pas de données suffisantes pour affirmer combien de temps un patient devrait prendre pms-RISPERIDONE, l'efficacité d'un traitement d'entretien a été bien établie pour beaucoup d'autres antipsychotiques.

Démence grave de type Alzheimer

On recommande aux médecins d'évaluer les risques et avantages de l'utilisation de pms-RISPERIDONE chez les patients âgés atteints de démence de type Alzheimer en tenant compte des prédicteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ou des affections

cardiovasculaires existantes chez chaque patient (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; et EFFETS INDÉSIRABLES).

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

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

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

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

Manie bipolaire

pms-RISPERIDONE doit être administré une fois par jour, en commençant par 2 à 3 mg par jour. On doit ajuster la posologie, selon la réponse clinique et la tolérabilité, à intervalles d'au moins 24 heures et augmenter ou réduire la posologie par paliers de 1 mg par jour. On n'a pas étudié de doses de la rispéridone supérieures à 6 mg chez des patients atteints de trouble bipolaire.

Dans deux essais cliniques contrôlés, la dose quotidienne la plus utilisée a été de 1 à 4 mg/jour. Dans chacun des trois essais, la rispéridone s'est avéré efficace dans toute la fourchette posologique administrée, bien que l'ampleur de l'effet dans le groupe ayant reçu une dose modale moyenne de 3 à 4 mg/jour ait été supérieure à celle observée dans le groupe ayant reçu une dose modale moyenne de 5 à 6 mg/jour (la dose modale moyenne correspond à la moyenne de la dose quotidienne administrée le plus fréquemment dans les trois essais).

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

Populations particulières

Gériatrie

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

GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières; et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers et Tableau 1.9).

Chez les patients schizophrènes âgés, il faut augmenter la dose de la rispéridone lentement, en partant d'une dose initiale de 0,25 mg deux fois par jour jusqu'à un maximum de 3 mg par jour. Comme l'élimination de la rispéridone est un peu plus lente chez ces patients, on doit tenir compte du risque d'accumulation (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers et Tableau 1.9).

Patients prédisposés à l'hypotension

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

Insuffisants hépatiques

L'utilisation de la rispéridone chez les insuffisants hépatiques commande la prudence.

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

Chez les insuffisants hépatiques atteints de schizophrénie ou de troubles psychotiques apparentés, la dose initiale devrait être de 0,25 à 0,5 mg deux fois par jour. On peut ensuite augmenter cette dose au besoin par paliers de 0,5 mg deux fois par jour jusqu'à 1 à 2 mg deux fois par jour. Au-delà de la posologie à 1,5 mg deux fois par jour, les augmentations de doses devraient en général s'effectuer à des intervalles d'au moins une semaine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers et Tableau 1.9).

Insuffisants rénaux

L'utilisation de la rispéridone chez les insuffisants rénaux commande la prudence.

Les insuffisants rénaux sont moins capables d'éliminer la fraction active de l'antipsychotique que les adultes exempts de dysfonction rénale. En règle générale, on devrait réduire de moitié la dose initiale et les doses consécutives en présence de dysfonction rénale et recourir à un ajustement plus graduel des doses, en suivant la posologie de deux prises par jour. La dose initiale recommandée est de 0,5 mg deux fois par jour et l'augmentation des doses devrait se faire par paliers de 0,5 mg deux fois par jour au maximum. Au-delà de la posologie à 1,5 mg deux fois par jour, les augmentations de doses devraient en général s'effectuer à des intervalles d'au moins une semaine. Chez certains patients, un ajustement posologique plus lent encore pourrait être approprié sur le plan médical (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal; et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers et Tableau 1.9).

Dose oubliée

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

Administration

pms-RISPERIDONE peut être administré sous forme de comprimés ou de solution orale. pms-RISPERIDONE ODT est administré sous forme de comprimés à dissolution orale. Toutes ces préparations peuvent être prises pendant ou en dehors des repas. Afin d'éviter l'apparition d'une hypotension orthostatique, la dose de pms-RISPERIDONE doit être augmentée progressivement.

Les comprimés pms-RISPERIDONE ODT ne doivent pas être divisés en deux.

SURDOSAGE

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

Traitement du surdosage

Comme il n'existe pas d'antidote spécifique de la rispéridone, le traitement à entreprendre est surtout un traitement symptomatique de soutien. On doit établir et maintenir le dégagement des voies respiratoires de façon à assurer une oxygénation et une ventilation appropriées. On doit envisager l'administration de charbon activé associé à un laxatif.

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La rispéridone, un dérivé du benzisoxazole, est un antipsychotique atypique qui se fixe avec une forte affinité sur les récepteurs sérotoninergiques de type 2 (5-HT₂), dopaminergiques de type 2 (D₂) et α_1 -adrénergiques. La rispéridone se fixe avec une plus faible affinité sur les récepteurs α_2 -adrénergiques et histaminergiques H₁. Enfin, elle ne se fixe pas sur les récepteurs dopaminergiques D₁ et n'a pas d'affinité (lorsque testée à des concentrations $> 10^{-5}$ M) pour les récepteurs cholinergiques muscariniques. En raison du manque de liaison aux récepteurs muscariniques, la rispéridone ne devrait pas produire d'effets indésirables anticholinergiques.

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

Pharmacocinétique

Absorption

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

Distribution

La rispéridone est rapidement distribuée dans l'organisme. Le volume de distribution est de 1 à 2 litres/kg. Les concentrations de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone atteignent l'état d'équilibre en un à deux jours et en cinq à six jours, respectivement. Dans le plasma, la

rispéridone se fixe sur l'albumine et sur l' α 1-glycoprotéine acide (AGP). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 88 % pour la rispéridone et de 77 % pour son métabolite.

Métabolisme

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

Excrétion

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

Populations et états pathologiques particuliers

Les paramètres pharmacocinétiques observés dans divers sous-groupes de patients sont résumés au tableau 1.9.

Tableau 1.9 : Paramètres pharmacocinétiques médians de rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies dans divers sous-groupes de patients après l'administration orale d'une dose unique de 1 mg de rispéridone

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

n : nombre de sujets

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

C_{max} : pic plasmatique

t_{1/2} : demi-vie d'élimination

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

Cl_{rén} : clairance rénale

Cl_{orale} : clairance orale

Les résultats obtenus avec une dose de 1 mg de rispéridone ont révélé de modestes différences pharmacocinétiques chez les sujets âgés, y compris une réduction d'environ 30 % de la clairance de la fraction active de l'antipsychotique. Chez les patients présentant une dysfonction hépatique, la fraction non liée de la rispéridone était augmentée d'environ 35 %, en raison de la diminution des concentrations de l' α_1 -glycoprotéine acide et de l'albumine. Chez les patients présentant une dysfonction rénale, les différences étaient marquées, la C_{max} et l'ASC de la rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies étant augmentées d'environ 40 et 160 % respectivement, la demi-vie étant prolongée d'environ 60 % et la clairance étant diminuée d'environ 60 %.

Concentrations plasmatiques chez les patients atteints de démence grave

Les concentrations plasmatiques de la rispéridone et de son métabolite principal, la 9-hydroxy-rispéridone, ont été déterminées à l'état d'équilibre. On a fait des prises de sang chez 85 % de tous les participants aux essais qui recevaient de la rispéridone. Les prises de sang ont été effectuées avant l'administration de la dose matinale, de sorte que les valeurs indiquées au tableau 1.10 représentent les creux plasmatiques.

Tableau 1.10 : Creux plasmatiques médians de rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone réunies à l'état d'équilibre chez des patients atteints de démence grave

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés pms-RISPERIDONE et les comprimés pms-RISPERIDONE ODT à dissolution orale entre 15°C et 30°C, dans leur contenant original. Protéger de la lumière et de l'humidité.

Conserver la solution orale pms-RISPERIDONE entre 15°C et 30°C. Protéger de la lumière et du gel.

Garder pms-RISPERIDONE et pms-RISPERIDONE ODT hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques et conditionnement

pms-RISPERIDONE (rispéridone) se présente sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés pelliculés

- 0,25 mg :** Comprimé jaunâtre-orange, de forme oblongue, pelliculé, portant l'inscription « 0.25 » sur un côté et « R » sur l'autre.
- 0,5 mg :** Comprimé rouge-brun, de forme oblongue, pelliculé, portant l'inscription « R » sur la gauche d'une ligne sécable sur un côté du comprimé et « 0.5 » de l'autre côté du comprimé.
- 1 mg :** Comprimé blanc, de forme oblongue, pelliculé, portant l'inscription « R1 » sur un côté et rien de l'autre.
- 2 mg :** Comprimé saumon sécable, de forme oblongue, pelliculé, portant l'inscription « R » et « 2 » respectivement de chaque côté de la ligne sécable, rien sur l'autre côté du comprimé.
- 3 mg :** Comprimé jaune sécable, de forme oblongue, pelliculé, portant l'inscription « R » et « 3 » respectivement de chaque côté de la ligne sécable, rien sur l'autre côté du comprimé.
- 4 mg :** Comprimé vert pâle sécable, de forme oblongue, pelliculé, portant l'inscription « R » et « 4 » respectivement de chaque côté de la ligne sécable, rien sur l'autre côté du comprimé.

Toutes les teneurs sont disponibles en flacons de 100. Les comprimés à 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 3 mg sont disponibles en flacons de 500. Les teneurs 1 mg, 2 mg et 3 mg sont également disponibles en plaquettes alvéolées de 60 comprimés.

Solution orale

La solution orale pms-RISPERIDONE dosée à 1 mg/mL est un liquide clair et inodore, se présente en flacons de 30 mL avec bouchon de sécurité en plastique ne pouvant être ouvert par un enfant. Le flacon est accompagné d'une pipette calibrée en milligrammes et en millilitres. Le volume calibré minimal est de 0,25 mL et le volume calibré maximal est de 3 mL. Des graduations à intervalles de 0,25 mL sont inscrites sur la pipette de 0,5 mL jusqu'à 3 mL.

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

Comprimés pms-RISPERIDONE ODT (à dissolution orale)

- 0,5 mg :** Comprimé blanc, rond, à face plate et à bord biseauté, portant l'inscription du logo « P » sur un côté et « 0,5 » sur l'autre
- 1 mg :** Comprimé blanc, carré, biconvexe, portant l'inscription du logo « P » sur un côté et « 1 » sur l'autre

- 2 mg :** Comprimé blanc, rond, à face plate et à bord biseauté, portant l'inscription du logo « P » sur un côté et « 2 » sur l'autre
- 3 mg :** Comprimé blanc, rond, à face plate et à bord biseauté, portant l'inscription du logo « P » sur un côté et « 3 » sur l'autre
- 4 mg :** Comprimé blanc, rond, à face plate et à bord biseauté, portant l'inscription du logo « P » sur un côté et « 4 » sur l'autre

Toutes les teneurs sont disponibles en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Composition

Comprimés

Les comprimés pms-RISPERIDONE (rispéridone) sont disponibles en six teneur de 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg de rispéridone par comprimé.

Les ingrédients non médicinaux suivants sont présents dans tous les comprimés : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, lactose monohydraté, lauril sulfate de sodium, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

Les comprimés dosés à 0,5 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg contiennent aussi du talc. Les comprimés dosés à 0,25 mg, 0,5 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg contiennent aussi du polyalcool de vinyle. Les comprimés dosés à 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 3 mg contiennent aussi du dioxyde de titane. Le comprimé dosé à 1 mg contient aussi du l'hydroxypropyl méthylcellulose, du polydextrose et du citrate d'éthyle.

Les colorants sont présents dans les comprimés comme suit :

0,25 mg : oxyde de fer jaune, **0,5 mg :** oxyde de fer rouge; **1 mg :** aucun; **2 mg :** AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium, **3 mg :** D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium; **4 mg :** D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium.

Solution orale

pms-RISPERIDONE (rispéridone) est aussi disponible en solution orale dosée à 1 mg/ml de rispéridone sous forme de tartrate de rispéridone ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide benzoïque, acide tartrique, eau purifiée, hydroxyde de sodium et solution de sorbitol.

Comprimés à dissolution orale

Les comprimés pms-RISPERIDONE à dissolution orale sont disponibles en 5 teneurs contenant 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg ou 4 mg de rispéridone par comprimé.

Les ingrédients non-médicinaux suivants sont présents dans toutes les concentrations : aspartame, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, essence de menthe poivrée, fumarate de stéaryle sodique, gomme arabique, mannitol, polyéthylène glycol et du sorbitol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

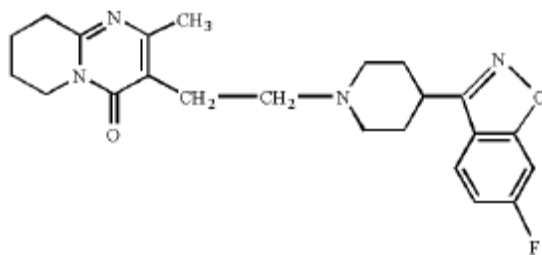
Nom propre : rispéridone

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

Formule moléculaire : $C_{23}H_{27}FN_4O_2$

Masse moléculaire : 410,49 g/mol

Formule développée :



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

Constante d'ionisation : $pK_{a1}=8,24$
 $pK_{a2}=3,11$

Coefficient de partage : $\log P=3,04$

Point de fusion : $169^{\circ}C-173^{\circ}C$

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Comprimés

Une étude comparative de biodisponibilité des comprimés pms-RISPERIDONE à 1 mg de Pharmascience inc. a été réalisée contre les comprimés RISPERDAL^{MD} à 1 mg de Janssen-Ortho inc. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ POUR LES ÉTUDES À UNE SEULE DOSE

Risperidone (une seule dose de 1 mg – 1 x 1 mg) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test pms-RISPERIDONE	Référence * RISPERDAL ^{MD}	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	23,412 35,519 (97,5)	20,459 30,960 (94,8)	114,43	105,94 - 123,60
ASC _I (ng.h/mL)	24,727 38,442 (107,0)	21,636 33,223 (102,1)	114,29	105,87 - 123,37
C _{max} (ng/mL)	4,761 5,540 (50,5)	4,304 5,117 (48,8)	110,63	101,52 - 120,55
T _{max} ** (h)	1,33 (27,1)	1,33 (53,2)		
T _{1/2} ** (h)	4,66 (103,9)	4,50 (98,7)		

* RISPERDAL^{MD} est manufacturé par Janssen-Ortho inc. et a été acheté au Canada.

** Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Solution orale

Une étude comparative de biodisponibilité randomisée, à dose unique, croisée a été réalisée chez 31 volontaires adultes sains de sexe masculin (âgés entre 19 et 39 ans) sous des conditions de jeûne, avec deux solutions orales de tartrate de rispéridone, soit la solution orale pms-RISPERIDONE à 1 mg/mL et la solution orale RISPERDAL^{MD} à 1 mg/mL, par Janssen-Ortho inc. Les données pharmacocinétiques calculées pour les deux formulations, soit la solution orale pms-RISPERIDONE à 1 mg/mL et la solution orale RISPERDAL^{MD} à 1 mg/mL sont présentées ci-dessous :

Rispéridone (1x 1 mg) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test pms-RISPERIDONE	Référence* RISPERDAL ^{MD}	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90 %
ASC _T ‡ (ng.h/mL)	20,804 30,777 (122)	22,293 33,027 (110,5)	93,32	82,48 - 105,59
ASC _I (ng.h/mL)	22,097 34,082 (137,9)	23,628 35,728 (120,9)	93,52	82,92 - 105,47
C _{max} (ng/mL)	5,207 5,989 (53,8)	5,658 6,562 (56,1)	92,03	82,2 - 103,04
T _{max} § (h)	1,00 (0,50-1,67)	1,00 (0,75-2,00)		
T _{1/2} € (h)	3,80 (117,4)	3,65 (104,8)		

* RISPERDAL^{MD} est manufacturé par Janssen-Ortho inc. et a été acheté au Canada

§ Expression de la médiane (étendue) seulement

€ Expression de la moyenne arithmétique (CV%) seulement

Comprimés à dissolution orale

Une étude comparative de biodisponibilité randomisée, à dose unique, croisée a été réalisée chez 29 volontaires adultes sains de sexe masculin (âgés entre 19 et 40 ans) sous des conditions de jeûne, avec deux comprimés à dissolution orale de rispéridone, soit les comprimés pms-RISPERIDONE ODT à 1 mg et les comprimés RISPERDAL M TAB^{MD} à 1 mg, par Janssen-Ortho inc. Les données pharmacocinétiques calculées pour les comprimés pms-RISPERIDONE ODT à 1 mg et les comprimés RISPERDAL M TAB^{MD} à 1 mg sont présentées ci-dessous :

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ POUR ÉTUDE À DOSE UNIQUE UTILISANT DES COMPRIMÉS À DISSOLUTION ORALE

Rispéridone (une seule dose de 1 mg - 1X 1 mg) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test pms- RISPERIDONE ODT	Référence [‡] RISPERDAL M TAB ^{MD}	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	21,151 31,090 (102,3)	19,522 30,089 (112,9)	108,35	99,04-118,53
ASC _I (ng.h/mL)	22,293 32,885 (105,7)	20,697 32,039 (118,5)	107,71	98,87-117,35
C _{max} (ng/mL)	4,555 5,109 (44,0)	4,180 4,825 (50,4)	108,97	99,43-117,35
T _{max} [*] (h)	1,67 (1,00 - 3,50)	1,33 (0,75 – 3,00)		
T _{1/2} ^{**} (h)	4,21 (88,4)	4,29 (91,0)		

[‡] RISPERDAL^{MD} est manufacturé par Janssen-Ortho inc. et a été acheté au Canada

^{*} Expression de la médiane (étendue) seulement

^{**} Expression de la moyenne arithmétique (CV%) seulement

Schizophrénie

Essais cliniques de courte durée

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

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

Ces essais ont donné les résultats suivants :

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

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

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

L'efficacité et l'innocuité de la rispéridone administrée une fois par jour ont été établies par un essai de quatre semaines contrôlé par placebo. Des patients hospitalisés (n = 246) ayant répondu aux critères de la schizophrénie selon le DSM-IV ont reçu soit des doses fixes de 4 ou 8 mg par

jour de rispéridone, soit un placebo. Les deux groupes sous rispéridone ont eu une réponse supérieure à celle du groupe sous placebo selon plusieurs moyens de mesure, dont la « réponse clinique » (réduction ≥ 20 % du score total de la PANSS), le score total de la PANSS et l'ensemble indicatif d'une psychose de la BPRS (tiré de la PANSS). En général, les patients recevant 8 mg par jour de rispéridone ont eu une meilleure réponse que ceux recevant 4 mg par jour.

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

Essais cliniques de longue durée

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

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

Patients âgés atteints de démence grave

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

Dans l'étude à doses fixes, on avait établi un diagnostic de maladie d'Alzheimer, de démence vasculaire ou de démence mixte chez 73 %, 16 % et 12 % des patients, respectivement. Au départ, les scores au MMSE (*Mini-Mental State Examination*) variaient entre 6 et 7,8 et plus de 95 % des patients atteignaient au moins le niveau 6 du FAST (*Functional Assessment Staging*).

L'âge médian des patients traités par la rispéridone se situait entre 82 et 84 ans dans une fourchette globale de 60 à 105 ans. La rispéridone, à raison de 1 et de 2 mg par jour fractionnés en deux prises, a réduit de façon significative l'agressivité verbale et physique et le comportement psychotique. Les différences entre la dose de 0,5 mg et le placebo n'ont pas atteint un niveau statistiquement significatif. L'incidence des événements indésirables de type extrapyramidal a été sensiblement plus élevée avec la rispéridone à 2 mg par jour qu'avec le placebo. Les différences entre la rispéridone à 0,5 mg ou 1 mg par jour et le placebo n'étaient pas significatives.

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

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

Trouble bipolaire - Manie

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

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

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

- Les trois essais ont démontré que, dans une fourchette posologique souple de 1 à 6 mg/jour, la rispéridone a été supérieure au placebo à un degré statistiquement significatif dans la réduction des symptômes maniaques tels que mesurés par le paramètre principal, à savoir la variation moyenne du score YMRS total par rapport au départ (LOCF) au cours de trois semaines ($p < 0,001$).

- Les résultats d'efficacité secondaires correspondaient bien en général au résultat mesuré par le paramètre primaire. Le pourcentage de patients ayant éprouvé une réduction ≥ 50 % du score YMRS total entre le départ et le point de mesure (3 semaines, LOCF) a été significativement plus important dans le groupe rispéridone que dans le groupe placebo dans les trois essais.

Bioéquivalence des préparations orales

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

Les comprimés rispéridone à dissolution orale et la solution orale rispéridone sont bioéquivalents aux comprimés rispéridone

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La rispéridone représente une nouvelle génération de neuroleptiques qui sont de puissants antagonistes à la fois de la sérotonine de type 2 (récepteurs 5-HT₂) et de la dopamine (récepteurs D₂).

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

Antagonisme sérotoninergique

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

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

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

Antagonisme dopaminergique D₂

La rispéridone a inhibé, en fonction de la dose, les effets comportementaux induits par l'apomorphine et par l'amphétamine, à savoir le comportement de verticalisation produit par l'apomorphine chez la souris (DE₅₀ : 0,062 mg/kg i.p.), l'hyperactivité déclenchée par l'amphétamine chez le rat (0,02 à 0,04 mg/kg), les stéréotypies induites par l'apomorphine chez le rat (DE₅₀ : 3,2 mg/kg i.p.) et le comportement rotatoire provoqué par l'apomorphine chez la souris unilatéralement lésée par la 6-hydroxy-dopamine (dose comprise entre 0,1 et 1 mg/kg). La rispéridone a réduit également la locomotion spontanée (DE₅₀ : 0,22 mg/kg s.c.) et les réflexes conditionnés d'évitement (DE₅₀ : 0,48 mg/kg i.p.) chez le rat, et a déclenché une catalepsie aux doses allant de 0,59 à 3 mg/kg s.c.

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

Comme d'autres neuroleptiques, la rispéridone a également produit des effets liés au blocage des récepteurs dopaminergiques D₂ périphériques. La rispéridone a été un antagoniste puissant des vomissements provoqués par l'apomorphine chez le chien (de 0,005 à 0,007 mg/kg) après administration i.v., s.c. ou p.o. Après administration orale, le début de l'action était rapide et l'effet durait 24 heures. *In vitro*, la rispéridone a inversé l'inhibition, par la dopamine, de la libération de prolactine dans des cultures primaires de cellules antéhypophysaires de rat. *In vivo*, la rispéridone a augmenté, en fonction de la dose, les concentrations sériques de prolactine chez des rongeurs, après administration unique ou répétée.

Double antagonisme sérotoninergique 5-HT₂ et dopaminergique D₂

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

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

Le blocage des récepteurs histaminergiques H₁ périphériques par la rispéridone a été mis en évidence par la protection contre la létalité induite chez le rat par le composé 48/80 (DE₅₀ : 0,014 mg/kg s.c.), bien que son antagonisme très puissant des récepteurs 5-HT₂ ait pu aussi contribuer à cette activité. La rispéridone a neutralisé le bronchospasme induit par l'histamine chez le cobaye (DE₅₀ : 0,037 mg/kg i.p.).

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

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

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

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

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

Interactions médicamenteuses

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

Pharmacologie du métabolite 9-hydroxy-rispéridone

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

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

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

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

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

Toxicité subaiguë

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les analyses hématologiques et sériques ont donné les résultats suivants : diminution, en fonction de la dose, de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des globules rouges (dans les limites de

la normale) chez les chiens traités à la dose moyenne ou élevée; augmentation modérée, en fonction de la dose, de l'haptoglobine (dans les limites de la normale) à toutes les doses; augmentation du cholestérol et des phospholipides aux doses moyenne et élevée.

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

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

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

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

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

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

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

Toxicité chronique

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

On a administré de la rispéridone à raison d'environ 0; 0,63; 2,5 ou 10 mg/100 g d'aliments par jour à des groupes de 20 rats mâles et 20 rats femelles Wistar. Les doses exprimées en mg/kg étaient plus faibles. On n'a noté aucune mortalité imputable au médicament. Les mâles et les

femelles traités à la dose élevée accusaient un gain de poids diminué. À 2,5 mg/kg, les dosages sériques ont révélé une légère diminution de la concentration de potassium et d'azote uréique dans le sang et une légère augmentation de la cholinestérase (dans les limites de la normale) chez les mâles, ainsi qu'une diminution de la concentration d'alanine-aminotransférase chez les femelles.

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

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

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

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

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

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

Reproduction et développement

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

On a réparti 192 rats Wistar en groupes de 24 mâles et de 24 femelles. On a administré par voie orale, dans les aliments, de la rispéridone à raison d'environ 0; 0,31; 1,25 ou 5 mg/kg de poids

corporel par jour aux mâles pendant un minimum de 60 jours avant l'accouplement et durant la période d'accouplement. Les femelles ont reçu la rispéridone pendant un minimum de 14 jours avant l'accouplement (avec des mâles recevant une dose équivalente), puis pendant la première partie de la gestation, jusqu'au huitième jour. On n'a noté aucune mortalité imputable au médicament ou à la dose.

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

Essai sur la fertilité chez le rat Wistar mâle

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

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

Essai sur la fertilité chez le rat Wistar femelle

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

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

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

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

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

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

Essai d'embryotoxicité et de tératogénèse chez le rat Wistar

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

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

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

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

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

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

Essai périnatal et postnatal chez le rat Wistar

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

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

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

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

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

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

Étude de reproduction sur deux générations

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

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

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

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

Études de toxicité juvénile chez le rat et le chien

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

Mutagénicité

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

Carcinogénicité

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

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

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

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

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

Changements néoplasiques : il y a eu une tendance à l'apparition d'adénocarcinomes mammaires et d'adénomes hypophysaires chez les femelles. En ce qui concerne les néoplasies non liées à la

prolactine, il y a eu une tendance à l'apparition de tumeurs du poumon chez les femelles (incidence dans les limites de celle des témoins historiques).

Essai de carcinogénicité chez le rat Wistar (25 mois)

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

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

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