RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RISPERDAL CONSTA 25 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
RISPERDAL CONSTA 37,5 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
RISPERDAL CONSTA 50 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 25 mg de rispéridone.
Un flacon contient 37,5 mg de rispéridone.
Un flacon contient 50 mg de rispéridone.

1 ml de suspension reconstituée contient 12,5 mg de rispéridone.
1 ml de suspension reconstituée contient 18,75 mg de rispéridone.
1 ml de suspension reconstituée contient 25 mg de rispéridone

Excipients à effet notoire
1 ml de suspension reconstituée contient 3 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Flacon de poudre
Poudre fluide blanche à blanc cassé.

Seringue pré-remplie de solvant pour reconstitution
Solution aqueuse, limpide, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

RISPERDAL CONSTA est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Dose initiale :

Pour la majorité des patients la dose recommandée est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les deux semaines.

Chez les patients traités par une dose fixe de rispéridone orale depuis deux semaines ou plus, le schéma de conversion suivant doit être pris en compte. Les patients traités par une dose inférieure ou égale à 4 mg de rispéridone orale doivent recevoir RISPERDAL CONSTA 25 mg, chez les patients traités par des doses orales plus élevées la dose plus élevée de RISPERDAL CONSTA 37,5 mg doit être envisagée.

Lorsque les patients ne sont pas actuellement sous traitement par la rispéridone orale, la posologie du pré-traitement oral doit être prise en compte dans le choix de la dose initiale I.M. La dose initiale recommandée est de 25 mg de RISPERDAL CONSTA toutes les deux semaines. Pour les patients recevant des doses plus élevées de l'antipsychotique oral en cours, la dose plus élevée de RISPERDAL CONSTA 37,5 mg doit être envisagée.

Une couverture antipsychotique suffisante par la rispéridone orale ou le traitement antipsychotique antérieur doit être assurée du fait d'un délai de latence de 3 semaines après la première injection de RISPERDAL CONSTA (voir rubrique 5.2).

RISPERDAL CONSTA ne doit pas être utilisé dans les exacerbations aiguës de la schizophrénie sans assurer une couverture antipsychotique suffisante par la rispéridone orale ou l'antipsychotique antérieur pendant la période de latence de 3 semaines suivant la première injection de RISPERDAL CONSTA.

Dose d'entretien

Pour la majorité des patients la dose recommandée est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les deux semaines. Certains patients peuvent bénéficier des doses plus élevées de 37,5 mg ou 50 mg. Un ajustement posologique à une dose supérieure ne doit pas être réalisé plus fréquemment que toutes les 4 semaines. L'effet de cette augmentation de dose ne doit pas être attendu avant un délai de 3 semaines après la première injection à la dose plus élevée. Aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé à la dose de 75 mg dans les essais cliniques. Des doses supérieures à 50 mg toutes les deux semaines ne sont pas recommandées.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La dose recommandée est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les deux semaines. Lorsque les patients ne sont pas actuellement traités par la rispéridone orale, la dose recommandée est de 25 mg de RISPERDAL CONSTA toutes les deux semaines. Pour les patients recevant une dose fixe de rispéridone orale depuis deux semaines ou plus, le schéma de conversion suivant doit être pris en compte. Les patients traités par une dose inférieure ou égale à 4 mg de rispéridone orale doivent recevoir RISPERDAL CONSTA 25 mg, pour les patients traités par des doses orales plus élevées, la dose plus élevée de RISPERDAL CONSTA 37,5 mg doit être envisagée.

Une couverture antipsychotique suffisante doit être assurée pendant la période de latence de 3 semaines après la première injection de RISPERDAL CONSTA (voir rubrique 5.2). Les données cliniques avec RISPERDAL CONSTA sont limitées chez les sujets âgés. RISPERDAL CONSTA sera utilisé avec prudence chez les sujets âgés.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale

RISPERDAL CONSTA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

En cas de nécessité de traitement par RISPERDAL CONSTA chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux, une dose initiale de 0,5 mg deux fois par jour de rispéridone orale est recommandée pendant la première semaine. La deuxième semaine 1 mg deux fois par jour ou 2 mg une fois par jour peuvent être administrés. Lorsqu'une dose orale journalière totale d'au moins 2 mg est bien tolérée, une injection de 25 mg de RISPERDAL CONSTA peut être administrée toutes les 2 semaines.

Une couverture antipsychotique suffisante doit être assurée pendant la période de latence de 3 semaines après la première injection de RISPERDAL CONSTA (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de RISPERDAL CONSTA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

RISPERDAL CONSTA doit être administré toutes les 2 semaines par injection intramusculaire profonde dans le muscle deltoïde ou fessier à l'aide de l'aiguille sécurisée appropriée. Pour une administration dans le muscle deltoïde, utiliser l'aiguille de 1 inch (25 mm) en alternant les injections entre les deux bras. Pour une administration dans le muscle fessier, utiliser l'aiguille de 2 inch (51 mm) en alternant les injections entre les deux muscles fessiers. Ne pas administrer par voie intraveineuse (voir rubriques 4.4 et 6.6).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients naïfs de rispéridone, il est recommandé d'établir la tolérance avec de la rispéridone orale avant d'initier le traitement par RISPERDAL CONSTA (voir rubrique 4.2).

Patients âgés déments

RISPERDAL CONSTA n'a pas été étudié chez les patients âgés déments, en conséquence son utilisation n'est pas indiquée chez ce groupe de patients. RISPERDAL CONSTA n'est pas autorisé dans le traitement des troubles comportementaux liés à une démence.

Augmentation de la mortalité chez les personnes âgées démentes

Dans une méta-analyse de 17 essais contrôlés réalisés avec des antipsychotiques atypiques, dont RISPERDAL oral, des patients âgés déments traités par des antipsychotiques atypiques ont présenté une augmentation de la mortalité comparativement au placebo. Dans des essais contrôlés *versus* placebo réalisés avec RISPERDAL oral dans cette population, l'incidence de la mortalité était de 4,0 % pour les patients traités par RISPERDAL comparés à 3,1 % pour les patients traités par placebo. L'odd ratio (Intervalle de confiance exact à 95 %) était de 1,21 (0,7 ; 2,1). L'âge moyen (extrêmes) des patients qui sont décédés était de 86 ans (extrêmes 67-100 ans). Les données de deux études observationnelles conduites à grande échelle ont également montré que les personnes âgées démentes traitées par des antipsychotiques conventionnels présentaient un risque de mortalité légèrement augmenté comparativement à ceux non traités. Il n'existe pas de données suffisantes pour donner une estimation sûre de l'ampleur précise de ce risque. La cause de l'augmentation de ce risque n'est pas connue. L'imputabilité de ces résultats d'augmentation de la mortalité dans les études observationnelles au médicament antipsychotique plutôt qu'à certaine(s) caractéristique(s) des patients n'est pas claire.

Utilisation concomitante de furosémide
Dans des essais contrôlés *versus* placebo réalisés avec RISPERDAL oral chez des patients âgés déments, une incidence plus élevée de la mortalité a été observée chez les patients traités par furosémide plus rispéridone (7,3 % ; âge moyen 89 ans, extrêmes 75 - 97 ans) comparativement aux patients traités par la rispéridone seule (3,1 % ; âge moyen 84 ans, extrêmes 70 - 96 ans) ou le furosémide seul (4,1 % ; âge moyen 80 ans, extrêmes 67 - 90 ans). L'augmentation de la mortalité chez les patients traités par furosémide plus rispéridone a été observée dans deux des quatre essais cliniques. L'utilisation concomitante de rispéridone avec d'autres diurétiques (principalement des diurétiques thiazidiques administrés à faible dose) n'a pas été associée à des observations similaires.
Aucun mécanisme physiopathologique n'a été identifié pour expliquer cet effet, et aucun motif cohérent de décès n'a été observé. Toutefois, la prudence est nécessaire et le rapport risque/bénéfice de cette association ou d'un traitement concomitant par d'autres diurétiques puissants doit être pris en compte préalablement à toute décision d'utilisation. Il n'a pas été observé d'augmentation de la mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques comme traitement concomitant à la rispéridone. Indépendamment du traitement, la déshydratation est un facteur de risque de mortalité et doit donc être soigneusement évitée chez les patients âgés déments.

Effets indésirables cérébrovasculaires

Il a été observé dans des essais cliniques randomisés, contrôlés *versus* placebo chez les patients déments traités par certains antipsychotiques atypiques un risque de survenue d'évènements indésirables cérébrovasculaires environ 3 fois supérieur. L'analyse des données poolées de six essais contrôlés *versus* placebo menés avec RISPERDAL principalement chez des patients âgés (> 65 ans) déments montre que les accidents cérébrovasculaires (graves et non graves, combinés) sont survenus chez 3,3 % (33/1.009) des patients traités par la rispéridone et chez 1,2 % (8/712) des patients traités par placebo. L'odd ratio (intervalle de confiance exact à 95 %) était de 2,96 (1,34 ; 7,50). Le mécanisme de cette augmentation de risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients. RISPERDAL CONSTA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Hypotension orthostatique

En raison des propriétés alpha-bloquantes de la rispéridone, une hypotension (orthostatique) peut survenir, principalement à l'initiation du traitement. Une hypotension cliniquement significative a été observée après commercialisation lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement antihypertenseur. La rispéridone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des risques cardiovasculaires connus (par exemple, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, anomalies de la conduction, déshydratation, hypovolémie ou maladie cérébrovasculaire). Le rapport risque/bénéfice de la poursuite du traitement par RISPERDAL CONSTA doit être évalué lorsqu'une hypotension orthostatique cliniquement significative persiste.

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont RISPERDAL CONSTA. Une agranulocytose a été très rarement rapportée (< 1/10 000 patients) lors de la surveillance après commercialisation.
Les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de faible numération des globules blancs (NGB) ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent être surveillés pendant les tous premiers mois de traitement et l'arrêt de RISPERDAL CONSTA doit être considéré au premier signe d'une baisse cliniquement significative de la NGB en l'absence d'autres facteurs causaux.
Les patients ayant une neutropénie cliniquement significative doivent être attentivement surveillés pour une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et traités immédiatement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue de neutrophiles < 1×10^9/L) doivent arrêter RISPERDAL CONSTA et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement.

Dyskinésie tardive/Symptômes extrapyramidaux (DT/SEP)

Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes dopaminergiques ont été associés à l'induction de dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements anormaux involontaires, prédominant au niveau de la langue et/ou du visage. La survenue de symptômes extrapyramidaux est un facteur de risque de dyskinésie tardive. Si les signes et symptômes d'une dyskinésie tardive apparaissent, l'arrêt de tous les antipsychotiques doit être envisagé.

La prudence est recommandée chez les patients recevant de façon concomitante des psychostimulants (par exemple, méthylphénidate) et de la rispéridone, car des symptômes extrapyramidaux peuvent apparaître lors de l'ajustement de l'un ou des deux médicaments. L'arrêt progressif du traitement stimulant est recommandé (voir rubrique 4.5).

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le Syndrome Malin des Neuroleptiques, caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté avec les antipsychotiques. Des signes cliniques supplémentaires peuvent inclure une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Dans ce cas, tous les antipsychotiques, dont RISPERDAL CONSTA, doivent être arrêtés.

Maladie de Parkinson et démence à Corps de Lewy

Les prescripteurs doivent évaluer le rapport risque/bénéfice lors de la prescription d'antipsychotiques, dont RISPERDAL CONSTA, chez des patients présentant une maladie de Parkinson ou une démence à Corps de Lewy. La maladie de Parkinson peut s'aggraver sous rispéridone. Ces deux groupes de patients peuvent présenter une augmentation du risque de survenue d'un Syndrome Malin des Neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux médicaments antipsychotiques ; ces patients étaient exclus des essais cliniques. Les symptômes de cette sensibilité accrue peuvent inclure une confusion, une obnubilation, une instabilité posturale avec chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

Réactions d'hypersensibilité

Bien que la détermination de la tolérance de la rispéridone orale soit requise avant l'instauration du traitement par RISPERDAL CONSTA, des cas de réaction anaphylactique ont été rarement rapportés depuis le début de la commercialisation chez les patients ayant précédemment toléré la rispéridone orale (voir rubriques 4.2 et 4.8).
Si des réactions d'hypersensibilité surviennent, il convient d'arrêter le traitement par RISPERDAL CONSTA, d'instaurer des mesures de soutien générales suivant les indications cliniques et de contrôler le patient jusqu'à la disparition des signes et symptômes (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Hyperglycémie et diabète

Hyperglycémie, diabète et l'exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés au cours du traitement par RISPERDAL CONSTA. Dans certains cas, une prise de poids antérieure a été rapportée, pouvant être un facteur prédisposant. L'association à une acidocétose a été très rarement rapportée et l'association à un coma diabétique rarement rapportée. Une surveillance clinique adéquate est recommandée conformément aux recommandations relatives aux antipsychotiques. Les patients traités avec un antipsychotique atypique quel qu'il soit, y compris RISPERDAL CONSTA, doivent faire l'objet d'un contrôle des symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse). Une surveillance régulière doit être effectuée afin de détecter une aggravation du contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques.

Prise de poids
Une prise de poids cliniquement significative a été rapportée avec l'utilisation de RISPERDAL CONSTA. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est un effet indésirable fréquent du traitement par RISPERDAL CONSTA. L'évaluation du taux plasmatique de prolactine est recommandée chez les patients présentant des signes d'effets indésirables potentiellement associés à la prolactine (par exemple, gynécomastie, troubles menstruels, anovulation, trouble de la fertilité, diminution de la libido, dysfonctionnement érectile et galactorrhée).

Les études sur cultures de tissus suggèrent que la croissance cellulaire peut être stimulée par la prolactine dans les tumeurs du sein chez l'Homme. Bien qu'une association claire avec l'administration d'antipsychotiques n'ait pas été établie à ce jour dans les études cliniques et épidémiologiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents médicaux significatifs. RISPERDAL CONSTA. doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'hyperprolactinémie et chez les patients présentant des tumeurs potentiellement prolactine-dépendantes.

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT a été très rarement rapporté après commercialisation. Comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est nécessaire lorsque la rispéridone est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, une bradycardie, ou des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), car ils peuvent augmenter le risque d'effets arythmogènes, ainsi qu'en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Convulsions

RISPERDAL CONSTA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres situations cliniques pouvant potentiellement abaisser le seuil épileptogène.

Priapisme

Un priapisme peut survenir au cours du traitement par RISPERDAL CONSTA du fait de ses propriétés alpha-adrénergiques bloquantes.

Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité corporelle à diminuer la température corporelle centrale a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques. La prudence est recommandée en cas de prescription de RISPERDAL CONSTA à des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, par exemple exercice physique intense, exposition à une température extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou tendance à la déshydratation.

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par RISPERDAL CONSTA et des mesures préventives doivent être mises en oeuvre.

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités par des médicaments antagonistes des récepteurs alpha1a-adrénergiques, y compris RISPERDAL CONSTA (voir rubrique 4.8).

Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste des récepteurs alpha1a-adrénergiques doit être portée à la connaissance du chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par alpha1-bloquant avant l'intervention chirurgicale de la cataracte n'a pas été établi et doit être mis en balance

avec le risque d'arrêt du traitement antipsychotique.

Effet antiémétique

Un effet antiémétique a été observé au cours des études précliniques réalisées avec la rispéridone. Cet effet, lorsqu'il survient chez l'homme, peut masquer les signes et symptômes d'un surdosage avec certains médicaments ou certaines situations cliniques telles qu'une obstruction intestinale, un syndrome de Reye et une tumeur cérébrale.

Insuffisance rénale ou hépatique

Bien que l'administration de rispéridone orale ait été étudiée, RISPERDAL CONSTA n'a pas été étudié chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. RISPERDAL CONSTA. doit être administré avec prudence chez ce groupe de patients (voir rubrique 4.2).

Administration

La prudence est nécessaire pour éviter toute injection accidentelle de RISPERDAL CONSTA dans un vaisseau sanguin.

Excipients

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par injection, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions de RISPERDAL CONSTA co-administré avec d'autres médicaments n'ont pas été systématiquement évaluées. Les données d'interaction médicamenteuse fournies dans cette rubrique reposent sur des études menées avec RISPERDAL oral.
Interactions pharmacodynamiques

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Comme pour d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsque la rispéridone est prescrite avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques (par exemple, quinidine, disopyramide, procaïnamide, propafénone, amiodarone, sotalol), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), les antidépresseurs tétracycliques (maprotiline), certains antihistaminiques, d'autres antipsychotiques, certains antipaludéens (quinine et méfloquine), et certains médicaments entraînant des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), une bradycardie, ou ceux qui inhibent le métabolisme hépatique de la rispéridone. Cette liste est indicative et non exhaustive.

Médicaments agissant au niveau central et alcool

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

Lévodopa et agonistes de la dopamine

RISPERDAL CONSTA peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Lorsque l'association s'avère nécessaire, en particulier aux stades terminaux de la maladie de Parkinson, la dose minimale efficace de chaque traitement doit être prescrite.

Médicaments avec effet hypotenseur

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

Psychostimulants
L'utilisation concomitante de psychostimulants (par exemple, méthylphénidate) avec la rispéridone peut entraîner des symptômes extrapyramidaux lors de l'ajustement de l'un ou des deux traitements (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

La rispéridone est principalement métabolisée par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. La rispéridone et son métabolite actif 9-hydroxyrispéridone sont des substrats de la P-glycoprotéine (P-gp). Les substances qui modifient l'activité du CYP2D6, ou les substances inhibitrices ou inductrices puissantes de l'activité du CYP3A4 et/ou de la P-gp peuvent influer sur la pharmacocinétique de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

Inhibiteurs puissants du CYP2D6

La co-administration de RISPERDAL CONSTA avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 peut augmenter les concentrations plasmatiques de rispéridone, mais à un moindre degré celles de la fraction antipsychotique active. Des doses plus élevées d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 peuvent augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de rispéridone (par exemple, la paroxétine, voir ci-dessous). Il est attendu que d'autres inhibiteurs du CYP2D6 tels que la quinidine, sont susceptibles d'affecter les concentrations plasmatiques de la rispéridone de la même manière. Le médecin doit réévaluer la posologie de RISPERDAL CONSTA lors d'une instauration ou d'un arrêt de traitement concomitant par paroxétine, quinidine ou un autre inhibiteur puissant du CYP2D6, particulièrement à des doses élevées.

Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp

La co-administration de RISPERDAL CONSTA avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Le médecin doit réévaluer la posologie de RISPERDAL CONSTA lors d'une instauration ou d'un arrêt de traitement concomitant par itraconazole ou un autre inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp.

Inducteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp

La co-administration de RISPERDAL CONSTA avec un inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut diminuer les concentrations plasmatiques de la

fraction antipsychotique active de la rispéridone. Le médecin doit réévaluer la posologie de RISPERDAL CONSTA lors d'une instauration ou d'un arrêt de traitement concomitant par carbamazépine ou un autre inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp. Les inducteurs du CYP3A4 exercent leur effet de façon dépendante du temps et peuvent prendre au moins 2 semaines pour atteindre l'effet maximal après introduction. À l'inverse, à l'arrêt du traitement, l'induction du CYP3A4 peut prendre au moins 2 semaines à décliner.

Médicaments fortement liés aux protéines

Lorsque RISPERDAL CONSTA est utilisé avec des médicaments fortement liés aux protéines, il n'y a aucun déplacement cliniquement pertinent de chacun des médicaments à partir des protéines plasmatiques.

Lors d'une co-administration de médicaments, les informations du produit correspondantes doivent être consultées pour plus d'informations sur la voie de métabolisation et la nécessité éventuelle d'adapter la posologie.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. La pertinence des résultats de ces études dans la population pédiatrique n'est pas connue.

Exemples

Des exemples de médicaments qui peuvent potentiellement interagir avec la rispéridone ou qui se sont avérés ne pas interagir avec la rispéridone sont listés ci-dessous :

Effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique de la rispéridone

Antibiotiques :

- L'érythromycine, un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, ne modifie pas la pharmacocinétique de la rispéridone ni de la fraction antipsychotique active.
- La rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, a diminué les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active.

Anticholinestérasiques :

- Le donépézil et la galantamine, substrats à la fois des CYP2D6 et CYP3A4, ne montrent pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.

Antiépileptiques :

- Une diminution des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone a été observée avec la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp. Des effets similaires peuvent être observés par exemple avec la phénytoïne et le phénobarbital qui sont aussi des inducteurs du CYP 3A4 hépatique et de la P-glycoprotéine.
- Le topiramate a réduit modestement la biodisponibilité de la rispéridone, mais pas celles de la fraction antipsychotique active. Cette interaction n'est donc probablement pas cliniquement significative.

Antifongiques :

- L'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, à la dose de 200 mg/jour a augmenté les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active d'environ 70 %, à des doses de rispéridone de 2 à 8 mg/jour.
- Le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, à la dose de 200 mg/jour a augmenté les concentrations plasmatiques de la rispéridone et a diminué les concentrations plasmatiques de 9-hydroxy-rispéridone.

Antipsychotiques :

- Les phénothiazines peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active.

Antiviraux :

- Les inhibiteurs de la protéase : aucune donnée d'étude formelle n'est disponible ; toutefois, étant donné que le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un faible inhibiteur du CYP2D6, le ritonavir et les inhibiteurs de la protéase boostés par le ritonavir peuvent augmenter potentiellement les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

Bêtabloquants :

- Certains béta-bloquants peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active.

Inhibiteurs des canaux calciques :

- Le vérapamil, un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, augmente la concentration plasmatique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.

Médicaments gastro-intestinaux :

- Antagonistes des récepteurs H_2 : la cimétidine et la ranitidine, deux faibles inhibiteurs du CYP2D6 et CYP3A4, ont augmenté la biodisponibilité de la rispéridone, mais seulement marginalement celle de la fraction antipsychotique active.

ISRS et les antidépresseurs tricycliques :

- La fluoxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente la concentration plasmatique de la rispéridone, mais à un moindre degré celle de la fraction antipsychotique active.
- La paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente les concentrations plasmatiques de la rispéridone, mais, à des doses allant jusqu'à 20 mg/jour, à un moindre degré celles de la fraction antipsychotique active. Cependant, des doses plus élevées de paroxétine peuvent augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

- Les antidépresseurs tricycliques peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active. L'amitriptyline n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique de la rispéridone ou de la fraction antipsychotique active.
- La sertraline, un faible inhibiteur du CYP2D6 et la fluvoxamine, un faible inhibiteur du CYP3A4, à des doses allant jusqu'à 100 mg/jour ne sont pas associés à des modifications cliniquement significatives des concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Cependant, des doses supérieures à 100 mg/jour de sertraline ou de fluvoxamine peuvent augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

Effet de la rispéridone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Antiépileptiques :

- La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du valproate ou du topiramate.

Antipsychotiques :

- L'aripiprazole, substrat du CYP2D6 et CYP3A4 : rispéridone comprimés ou injectable n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique de la somme d'aripiprazole et son métabolite actif, le déhydroaripiprazole.

Glucosides digitaliques :

- La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine.

Lithium:

- La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lithium.

Utilisation concomitante de rispéridone et de furosémide

- Voir la rubrique 4.4 concernant l'augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence recevant de façon concomitante du furosémide.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la rispéridone pendant la grossesse. La rispéridone n'a pas montré d'effet tératogène au cours des études réalisées chez l'animal mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'espèce humaine est inconnu.
Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont RISPERDAL CONSTA) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire ou trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.
RISPERDAL CONSTA ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité manifeste.

Allaitement

Au cours des études animales, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait. Il a été démontré que la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone étaient également excrétées dans le lait maternel en faibles quantités. Il n'y a pas de données disponibles sur les effets indésirables chez le nourrisson allaité. En conséquence, les avantages de l'allaitement doivent être évalués au regard des risques potentiels pour l'enfant.

Fertilité

Comme avec d'autres médicaments antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2, RISPERDAL CONSTA augmente le taux de prolactine. L'hyperprolactinémie peut inhiber la GnRH hypothalamique, entrainant une diminution de la sécrétion des gonadotrophines pituitaires. Par la suite, cela peut inhiber la fonction de reproduction en altérant la stéroïdogenèse gonadique chez les patients hommes et femmes.

Aucun effet pertinent n'a été observé dans les études non cliniques.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

RISPERDAL CONSTA a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines due à des effets potentiels sur le système nerveux et la vision (voir rubrique 4.8). En conséquence, les patients doivent être informés de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce que leur sensibilité individuelle soit connue.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 1/10) sont : Insomnie, anxiété, céphalées, infections des voies respiratoires hautes, parkinsonisme et dépression.
Parmi les effets indésirables, le parkinsonisme et l'akathisie sont apparus dose-dépendantes.

Des réactions graves au site d'injection telles que : nécrose au site d'injection, abcès, cellulite, ulcère cutané, hématome, kyste et nodule ont été rapportées après commercialisation. La fréquence est considérée comme inconnue (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles). Des cas isolés ont nécessité une intervention chirurgicale.

Les effets indésirables suivants sont tous les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et de de l'expérience après commercialisation avec la rispéridone par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques avec RISPERDAL CONSTA. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : très fréquent (≥ 1/10*),* fréquent (≥ 1/100 à < 1/10*),* peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100*),* rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000*),* très rare (< 1/10.000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	**Effet indésirable**					
	Fréquence					
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**	**Fréquence indéterminée**
Infections et infestations	infection des voies respiratoires supérieures	pneumonie, bronchite, sinusite, infections des voies urinaires, grippe	infection des voies respiratoires, cystite, infection auriculaire, infection oculaire, amygdalite, onychomycose, cellulite, infection, infection localisée, infection virale, acarodermatite, abcès sous-cutané			
Affections hématologiques et du système lymphatique		anémie	diminution de la numération de globules blancs, thrombocytopénie, diminution de l'hématocrite	agranulocytose[c], neutropénie, augmentation de la numération des éosinophiles		
Affections du système immunitaire			hypersensibilité	réaction anaphylactique[c]		
Affections endocriniennes		hyperprolactinémie[a]	présence de glucose dans les urines	sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		hyperglycémie, prise de poids, augmentation de l'appétit, perte de poids, diminution de l'appétit	diabète[b], anorexie, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du cholesterol sanguin	intoxication à l'eau[c], hypoglycémie, hyperinsulinémie[c], polydipsie	acidocétose diabétique	
Affections psychiatriques	insomnie[d], dépression, anxiété	trouble du sommeil, agitation, diminution de la libido	manie, état de confusion, anorgasmie, nervosité, cauchemar	catatonie, somnambulisme, troubles des conduites alimentaires liés au sommeil, émoussement de l'affect		

Affections du système nerveux	parkinsonisme[d], céphalée	sédation/ somnolence, akathisie[d], dystonie[d], sensation vertigineuse, dyskinésie[d], tremblement	dyskinésie tardive, ischémie au niveau cérébral, perte de conscience, convulsion[d], syncope, hyperactivité psychomotrice, trouble de l'équilibre, coordination anormale, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie	syndrome malin des neuroleptiques, trouble cérébrovasculaire, non réponse aux stimuli, diminution du niveau de la conscience, coma diabétique, titubation céphalique		
Affections oculaires		vision trouble	conjonctivite, sécheresse oculaire, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire	occlusion de l'artère rétinienne, glaucome, trouble du mouvement oculaire, révulsion oculaire, photophobie, bord de la paupière croûteux, syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire)[c]		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			vertiges, acouphènes, douleur auriculaire			
Affections cardiaques		tachycardie	fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire , trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, électrocardiogramme anormal, palpitations	arythmie sinusale		
Affections vasculaires		hypotension, hypertension	hypotension orthostatique	embolie pulmonaire, thrombose veineuse, bouffées de chaleur		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		dyspnée, douleur pharyngolaryngée, toux, congestion nasale	hyperventilation, congestion des voies respiratoires, sifflements, épistaxis	syndrome d'apnée du sommeil, pneumonie d'aspiration, congestion pulmonaire, râles, dysphonie, trouble respiratoire		
Affections gastro-intestinales		douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, gastro-entérite, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire	incontinence fécale, dysphagie, flatulence	pancréatite, obstruction intestinale, gonflement de la langue, fécalome, chéilite	iléus	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash	prurit, alopécie, eczéma, sécheresse cutanée, érythème, décoloration de la peau, acné, dermatite séborrhéique	toxidermie, urticaire, hyperkératose, pellicules, affection cutanée, lésion cutanée	angioedème	Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique[c]
Affections musculo-squelettiques et systémiques		spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie	augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, raideur articulaire, enflure des articulations, faiblesse musculaire, douleur cervicale	rhabdomyolyse, posture anormale		

Affections du rein et des voies urinaires		incontinence urinaire	pollakiurie, rétention urinaire, dysurie			
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				syndrome de sevrage médicamenteux néonatal[c]		
Affections des organes de reproduction et du sein		dysfonctionnement érectile, aménorrhée, galactorrhée	trouble de l'éjaculation, menstruation retardée, trouble menstruel[d], gynécomastie, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire, gêne mammaire, écoulement vaginal	priapisme[c], engorgement mammaire, accroissement mammaire, écoulement mammaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		œdème[d], pyrexie, douleur thoracique, asthénie, fatigue, douleur, réaction au site d'injection	œdème de la face, frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, gêne thoracique, malaise, sensation anormal, induration[c]	hypothermie, diminution de la température corporelle, froideur des extrémités, syndrome de sevrage médicamenteux, gêne		
Affections hépatobiliaires		augmentation de transaminases, augmentation des gamma-glutamyltransférases	augmentation des enzymes hépatiques	jaunisse		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		chute	douleur liée aux procédures			

[a] L'hyperprolactinémie peut dans certains cas induire une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une anovulation, une galactorrhée, un trouble de la fertilité, une diminution de la libido et un dysfonctionnement érectile.
[b] Dans les essais contrôlés versus placebo, un diabète a été rapporté chez 0,18 % des sujets traités par la rispéridone comparé à un taux de 0,11 % dans le groupe placebo. L'incidence globale de tous les essais cliniques était de 0,43 % chez tous les sujets traités par la rispéridone.
[c] Non observé lors des études cliniques RISPERDAL CONSTA mais observé dans l'environnement post-commercialisation avec la rispéridone.
[d] Un trouble extrapyramidal peut survenir : **Parkinsonisme** (hypersécrétion salivaire, raideur musculosquelettique, parkinsonisme, salivation, (phénomène de) roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, tension musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne, et réflexe palpébral anormal, tremblement parkinsonien de repos), **akathisie** (akathisie, impatience, hyperkinésie, et syndrome des jambes sans repos), tremblement, **dyskinésie** (dyskinésie, secousse musculaire, choréathétose, athétose, et myoclonie), dystonie.
La **dystonie** inclut dystonie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, révulsion oculaire, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurothotonus, spasme de la langue, et trismus.
Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes est inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale. **Insomnie** inclut insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit . La **convulsion** inclut crise de grand mal . **Troubles menstruels** incluent menstruation irrégulière, oligoménorrhée . **L'œdème** inclut œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet.

Effets indésirables observés avec les formulations à base de palipéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone, par conséquent, les profils des effets indésirables de ces composés (incluant les deux formulations orale et injectable) s'appliquent l'un à l'autre. En plus des effets indésirables ci-dessus, l'effet indésirable suivant a été observé lors de l'utilisation de produits à base de palipéridone et peut être attendu avec RISPERDAL CONSTA.

Affections cardiaques
Syndrome de la tachycardie orthostatique posturale

Réaction anaphylactique

Rarement, des cas de réaction anaphylactique après l'injection de RISPERDAL CONSTA ont été rapportés depuis le début de la commercialisation chez les patients ayant précédemment toléré la rispéridone orale (voir rubrique 4.4).

Effets de classe

Comme pour d'autres antipsychotiques, de très rares cas d'allongement du QT ont été rapportés après commercialisation avec la rispéridone. Les autres effets cardiaques de classe rapportés avec les antipsychotiques qui prolongent l'intervalle QT incluent arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite, arrêt cardiaque et Torsades de Pointes.

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques (fréquence inconnue).

Prise de poids

Dans une étude de 12 semaines, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, 9 % des patients traités par RISPERDAL CONSTA, comparé à 6 % de patients traités par le placebo, ont présenté une prise de poids ≥ 7 % en fin d'étude. Dans une étude d'un an en ouvert avec RISPERDAL CONSTA, les modifications de poids chez des patients individuels ont été généralement de ± 7 % par rapport à l'état initial, 25 % ont présenté une prise de poids ≥ 7 %.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Bien que le risque de surdosage soit moins important avec une forme parentérale qu'avec des médicaments administrés par voie orale, les informations relatives à la forme orale sont présentées ci-dessous.

Symptômes

En général, les signes et symptômes rapportés sont ceux résultant d'une exacerbation des effets pharmacologiques connus de la rispéridone. Ils incluent somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, et symptômes extrapyramidaux. Au cours de surdosages, un allongement de l'intervalle QT et des convulsions ont été rapportés. Torsade de Pointes a été rapportée dans le cadre de surdosage associant RISPERDAL oral et la paroxétine.
En cas de surdosage aigu, l'implication possible de plusieurs médicaments doit être prise en compte.

Traitement

Etablir et maintenir l'accès aux voies aériennes supérieures et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. La surveillance cardiovasculaire doit commencer immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique continu afin de détecter d'éventuelles arythmies.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à RISPERDAL. Des mesures appropriées de maintien des fonctions vitales doivent donc être mises en œuvre. L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles que l'administration de solutés de remplissage et/ou d'agents sympathomimétiques. En cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un médicament anticholinergique doit être administré. Une supervision et un suivi médical rapprochés doivent être poursuivis jusqu'au rétablissement du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antipsychotiques : code ATC : N05AX08.

Mécanisme d'action

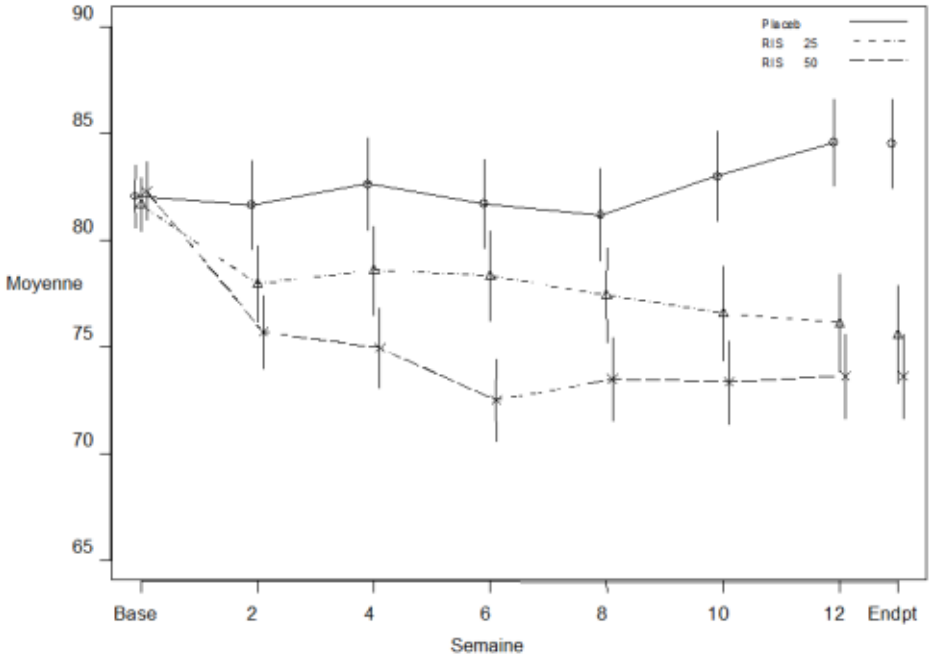
La rispéridone est un antagoniste monoaminergique sélectif possédant des propriétés uniques. Elle a une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_2 et dopaminergiques D2. La rispéridone se lie également aux récepteurs alpha$_1$-adrénergiques et, à un moindre degré, aux récepteurs histaminergiques H_1 et alpha$_2$-adrénergiques. La rispéridone n'a pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques. Bien que la rispéridone soit un puissant antagoniste D2, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle diminue moins la motricité et entraîne moins de catalepsie que les antipsychotiques conventionnels. L'équilibre entre l'antagonisme sérotoninergique et l'antagonisme dopaminergique peut diminuer la susceptibilité aux effets extrapyramidaux et élargit l'effet thérapeutique aux symptômes négatifs et affectifs de la schizophrénie.

Efficacité clinique

L'efficacité de RISPERDAL CONSTA (25 mg et 50 mg) dans le traitement des troubles psychotiques (schizophrénie/troubles schizo-affectifs) a été établie dans une étude de 12 semaines, contrôlée *versus* placebo, chez des patients adultes psychotiques hospitalisés et ambulatoires ayant un diagnostic de schizophrénie répondant aux critères DSM-IV.

Dans une étude contrôlée de 12 semaines réalisée chez des patients stabilisés présentant une schizophrénie, l'efficacité de RISPERDAL CONSTA a été similaire à celle de la rispéridone orale. L'efficacité et la tolérance à long terme (50 semaines) de RISPERDAL CONSTA ont également été étudiées dans une étude en ouvert chez des patients psychotiques stables hospitalisés et ambulatoires répondant aux critères DSM-IV de la schizophrénie ou de troubles schizo-affectifs. L'efficacité de RISPERDAL CONSTA a été maintenue dans le temps (Figure 1).

Figure 1. Score moyen total PANSS en fonction du temps (LOCF) chez des patients schizophrènes.



5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la rispéridone est complète après administration de RISPERDAL CONSTA.

Après injection IM unique de RISPERDAL CONSTA, le profil plasmatique de libération correspond à une faible libération initiale de rispéridone (<1% de la dose), suivie d'une période de latence de 3 semaines. La phase de libération principale débute à partir de la 3ème semaine, se poursuit pendant 4 à 6 semaines, et se termine à la 7ème semaine. Une couverture antipsychotique orale doit donc être donnée pendant les 3 premières semaines du traitement par RISPERDAL CONSTA (voir rubrique 4.2).

L'association du profil de libération et du schéma posologique (injection intramusculaire toutes les 2 semaines) aboutit au maintien prolongé de concentrations thérapeutiques plasmatiques. Les concentrations plasmatiques sont stables pendant 4 à 6 semaines après la dernière injection de RISPERDAL CONSTA.

Après injections intramusculaires répétées de 25 mg ou 50 mg de RISPERDAL CONSTA toutes les 2 semaines, les concentrations médianes de la fraction active à la vallée et au pic fluctuent entre 9,9-19,2 ng/ml et 17,9-45,5 ng/ml respectivement. Aucune accumulation de rispéridone n'a été observée au cours d'une administration prolongée (12 mois) chez des patients recevant des injections de 25-50 mg toutes les deux semaines.

Les études décrites ci-dessus ont été réalisées par injection dans le muscle fessier. Les injections intramusculaires dans le muscle fessier ou deltoïde sont bioéquivalentes à des doses identiques et sont donc interchangeables.

Distribution

La rispéridone se distribue rapidement. Le volume de distribution est de 1-2 l/kg. Dans le plasma, la rispéridone est liée à l'albumine et à l'alpha$_1$-glycoprotéine acide. La liaison aux protéines plasmatiques de la rispéridone est de 90 % ; celle du métabolite actif la 9-hydroxy-rispéridone est de 77 %.

Biotransformation et élimination

La rispéridone est métabolisée par le CYP2D6 en 9-hydroxy-rispéridone dont l'activité pharmacologique est similaire à celle de la rispéridone. L'ensemble rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone constitue la fraction antipsychotique active. Le CYP2D6 est soumis au polymorphisme génétique. Les métaboliseurs rapides du CYP2D6 métabolisent rapidement la rispéridone en 9-hydroxy-rispéridone, alors que les métaboliseurs lents du CYP2D6 la métabolisent beaucoup plus lentement. Bien que les métaboliseurs rapides aient des concentrations plus faibles en rispéridone et plus élevées en 9-hydroxy-rispéridone que les métaboliseurs lents, la pharmacocinétique de l'ensemble rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone (c'est-à-dire de la fraction antipsychotique active), après administrations uniques et réitérées, est similaire chez les métaboliseurs rapides et lents du CYP2D6.

Une autre voie métabolique de la rispéridone est la N-déalkylation. Les études *in vitro* sur microsomes de foies humains ont montré que la rispéridone à des concentrations plasmatiques cliniquement significatives n'inhibe pas de manière substantielle le métabolisme des médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, incluant le CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, et CYP3A5. Une semaine après administration orale de rispéridone, 70 % de la dose est excrétée dans les urines et 14 % dans les fèces. Dans les urines, la rispéridone plus la 9-hydroxy-rispéridone représentent 35-45 % de la dose administrée par voie orale. Le reste correspond à des métabolites inactifs. La phase d'élimination est terminée 7 à 8 semaines après la dernière injection de RISPERDAL CONSTA.

Linéarité

La pharmacocinétique de la rispéridone est également linéaire dans l'intervalle de doses comprises entre 25-50 mg injectées toutes les 2 semaines.

Sujet âgé, insuffisant hépatique et insuffisant rénal

Une étude pharmacocinétique avec rispéridone par voie orale à dose unique a montré des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active plus élevées en moyenne de 43 %, une demi-vie plus longue de 38% et une diminution de 30 % de la clairance de la fraction antipsychotique active chez le sujet âgé.
Chez les adultes présentant une altération modérée de la fonction rénale, la clairance de la fraction active était d'environ 48 % de la clairance des jeunes adultes sains (catégorie d'âge: 25-35 ans). Chez les adultes présentant une altération sévère de la fonction rénale, la clairance de la fraction active était d'environ 31% de la clairance des jeunes adultes sains. La demi-vie de la fraction active était de 16,7 heures chez les jeunes adultes, de 24,9 heures chez les adultes présentant une altération modérée de la fonction rénale (soit environ 1,5 fois plus longtemps que chez les jeunes adultes), et de 28,8 heures chez ceux présentant une altération sévère de la fonction rénale (soit environ 1,7 fois plus longtemps que chez les jeunes adultes).
Les concentrations plasmatiques de rispéridone sont normales chez les patients insuffisants hépatiques, mais la fraction libre moyenne de la rispéridone dans le plasma est augmentée de 37,1 %.
La clairance orale et la demi-vie d'élimination de la rispéridone et de sa fraction active chez les adultes présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'étaient pas significativement différentes par rapport à ces mêmes paramètres chez les jeunes adultes sains.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie

Il n'a pas été observé de relation entre les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active et les variations des scores de la PANSS totale (Positive and Negative Syndrome Scale) et de l'ESRS total (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) au cours des visites d'évaluation dans aucune des études de Phase III au cours desquelles l'efficacité et la tolérance ont été évaluées.

Sexe, origine ethnique et tabagisme

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

5.3 Données de sécurité préclinique

De façon comparable aux études de toxicité (sub)chronique réalisées avec la rispéridone orale chez le rat et le chien, les effets principaux du traitement par RISPERDAL CONSTA (jusqu'à 12 mois par administration intramusculaire) sont une stimulation de la glande mammaire médiée par la prolactine, des modifications du tractus génital mâle et femelle, et des effets sur le système nerveux central, dûs à l'activité pharmacodynamique de la rispéridone. Dans une étude de toxicité chez de jeunes rats traités par la rispéridone par voie orale, une augmentation de la mortalité chez les petits et un retard du développement physique ont été observés. Dans une étude de 40 semaines chez de jeunes chiens traités par la rispéridone par voie orale, la maturation sexuelle a été retardée. D'après l'AUC, la croissance des os longs chez les chiens n'a pas été affectée lors d'une exposition 3,6 fois supérieure à la dose orale humaine maximale utilisée chez l'adolescent (1,5 mg/jour); alors que des effets sur les os longs et la maturation sexuelle ont été observés lors d'une exposition 15 fois supérieure à la dose orale humaine maximale utilisée chez l'adolescent.

La rispéridone n'est pas tératogène chez le rat et le lapin. Au cours des études de reproduction chez le rat avec la rispéridone, des effets indésirables ont été observés sur le comportement lors de l'accouplement des parents et sur le poids de naissance et la survie de la progéniture. Chez le rat, une exposition intrautérine à la rispéridone a été associée à des déficits cognitifs à l'âge adulte. D'autres antagonistes dopaminergiques, lorsqu'ils ont été administrés à des animaux gravides, ont entraîné des effets délétères sur les capacités de développement moteur et d'apprentissage de la progéniture.

L'administration de RISPERDAL CONSTA pendant 12 à 24 mois à des rats mâles et femelles a produit une ostéodystrophie à la dose de 40 mg/kg/2 semaines. Chez le rat, l'effet dose pour l'ostéodystrophie correspondait sur une base exprimée en mg/m^2 à 8 fois la dose maximale recommandée chez l'homme et était associée à 2 fois l'exposition plasmatique maximale attendue à la dose maximale recommandée chez l'homme. Aucune ostéodystrophie n'a été observée chez le chien traité pendant 12 mois par RISPERDAL CONSTA à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/2 semaines. Cette dose correspond à une exposition plasmatique allant jusqu'à 14 fois la dose maximale recommandée chez l'homme.

Aucun potentiel génotoxique n'a été mis en évidence.

Comme attendu pour un puissant antagoniste dopaminergique D2, au cours des études de cancérogenèse orale chez le rat et la souris, une augmentation des adénomes hypophysaires (souris), des adénomes du pancréas endocrine (rat), et des adénomes des glandes mammaires (chez les deux espèces) ont été observés.
Au cours d'une étude de cancérogenèse avec RISPERDAL CONSTA chez le rat Wistar (Hannover) (doses de 5 et 40 mg/kg/2 semaines), une augmentation de l'incidence des tumeurs du pancréas endocrine, de l'hypophyse et de la surrénale a été observée à la dose de 40 mg/kg, tandis que des tumeurs de la glande mammaire ont été observées aux doses de 5 et 40 mg/kg. Ces tumeurs observées après administration orale et intramusculaire peuvent être dues à une prolongation de l'antagonisme D2 et une hyperprolactinémie. Les études sur culture de tissus suggèrent que la croissance cellulaire pourrait être stimulée par la prolactine dans les tumeurs du sein chez l'Homme. Une hypercalcémie, suspectée d'avoir pu contribuer à l'augmentation de l'incidence des adénomes de la surrénale chez des rats traités par RISPERDAL CONSTA, a été retrouvée dans les deux groupes de doses. Il n'existe pas de données suggérant que l'hypercalcémie soit susceptible d'entraîner la survenue de phéochromocytomes chez l'homme.

Des adénomes des tubules rénaux ont également été observés chez des rats mâles traités par RISPERDAL CONSTA à la dose de 40 mg/kg/2 semaines. Aucune tumeur rénale n'a été observée dans le groupe à faible dose, le groupe NaCl 0,9 %, ou le groupe contrôle avec le solvant des microsphères. Le mécanisme sous-jacent à la survenue des tumeurs rénales chez les rats Wistar (Hannover) traités par RISPERDAL CONSTA est inconnu. Une augmentation de l'incidence des tumeurs rénales liées au traitement n'a pas été retrouvée dans les études de cancérogenèse après administration orale de rispéridone chez le rat Wistar (Wiga) ou la souris Swiss. Les études réalisées pour évaluer les différences inter-souches en termes de profil tumoral suggèrent que la souche Wistar (Hannover) utilisée dans l'étude de cancérogenèse diffère de façon substantielle de la souche Wistar (Wiga) utilisée dans l'étude de cancérogenèse par voie orale en terme de modifications rénales non-néoplasiques liées à l'âge, d'augmentations de la prolactinémie, et de modifications rénales liées à la rispéridone. Il n'existe pas de données suggérant la survenue de modifications rénales chez le chien traité au long terme par RISPERDAL CONSTA.

La signification de l'ostéodystrophie, des tumeurs médiées par la prolactine et des modifications rénales présumées spécifiques d'une souche de rat est inconnue en terme de risque pour l'homme.

Des phénomènes d'irritation locale au site d'injection ont été observés chez le chien et le rat après administration de fortes doses de RISPERDAL CONSTA. Dans une étude de cancérogenèse de 24 mois chez le rat, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs au site d'injection n'a été observée dans les groupes véhicule ou traitement actif.

In vitro et in vivo, les modèles animaux montrent que des doses élevées de rispéridone peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT, qui a été associé à une augmentation théorique du risque de survenue de Torsade de Pointes chez les patients.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre
poly-(d,1-lactide-co-glycolide)

Solvant
polysorbate 20
carmellose sodique
hydrogénophosphate disodique dihydraté
acide citrique anhydrique
chlorure de sodium
hydroxyde de sodium
eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments que ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans entre 2°C et 8°C.

Après reconstitution : La stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.
D'un point de vue microbiologique, le produit doit être administré immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 6 heures à 25°C, sauf si la reconstitution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

L'emballage entier est à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Si l'entreposage réfrigéré n'est pas possible, RISPERDAL CONSTA peut être conservé avant administration à une température ne dépassant pas 25°C pendant une durée maximale de 7 jours.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Système adaptateur pour flacon sans aiguille

- un flacon contentant la poudre
- un adaptateur pour flacon pour la reconstitution
- une seringue préremplie contenant le solvant pour RISPERDAL CONSTA
- deux aiguilles Terumo SurGuard®-3 pour injection intramusculaire : une aiguille sécurisée 21G UTW de 1 inch (0,8 mm × 25 mm) avec dispositif de protection de l'aiguille pour administration dans le muscle deltoïde et une aiguille sécurisée 20G TW de 2 inch (0,9 mm × 51 mm) avec dispositif de protection de l'aiguille pour administration dans le muscle fessier.

RISPERDAL CONSTA est disponible sous la forme d'un emballage unitaire ou d'un conditionnement de 5 emballages (groupés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Information importante

RISPERDAL CONSTA exige une attention particulière aux étapes des « Instructions d'utilisation » afin de s'assurer d'une administration réussie.

Utiliser les composants fournis
Les composants de ce conditionnement sont spécifiquement conçus pour être utilisés avec RISPERDAL CONSTA. RISPERDAL CONSTA doit être reconstitué uniquement dans le solvant fourni dans le conditionnement.
Ne remplacer aucun élément du conditionnement.

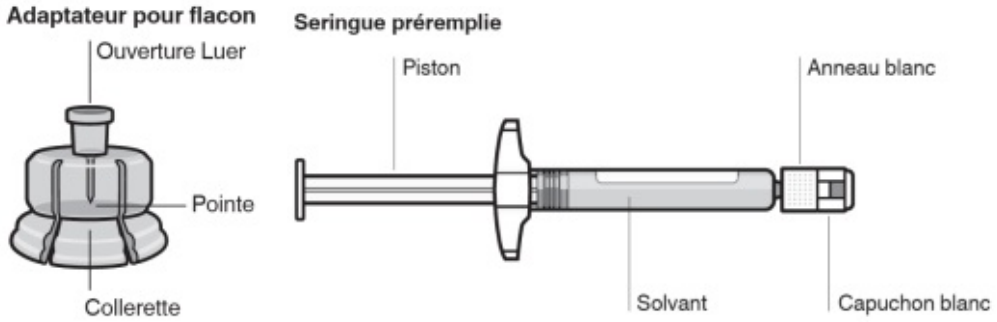
Ne pas conserver la suspension après reconstitution
Administrer la dose dès que possible après reconstitution afin d'éviter une sédimentation de la suspension.

Dosage requis
Afin de s'assurer que la dose prévue de RISPERDAL CONSTA soit délivrée, la totalité du contenu du flacon doit être administrée.

DISPOSITIF A USAGE UNIQUE

Ne pas réutiliser
Les dispositifs médicaux requièrent des caractéristiques spécifiques des matériaux afin qu'ils fonctionnent comme prévu. Ces caractéristiques ont été vérifiées pour un usage unique seulement. Toute tentative visant à retraiter le dispositif pour une réutilisation ultérieure peut nuire à l'intégrité du dispositif ou mener à une détérioration de sa performance.

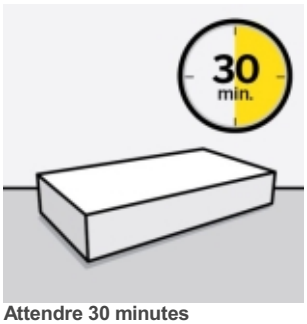
Contenu du conditionnement





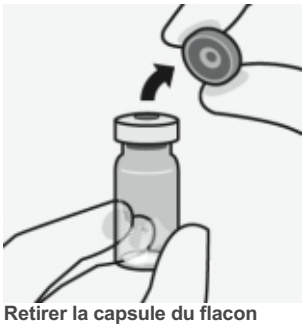
Etape 1	Assemblage des composants

Sortir un conditionnement **Assembler l'adaptateur pour flacon au flacon**



Attendre 30 minutes
Sortir un conditionnement du réfrigérateur et laisser reposer à température ambiante pendant au moins **30 minutes** avant la reconstitution.

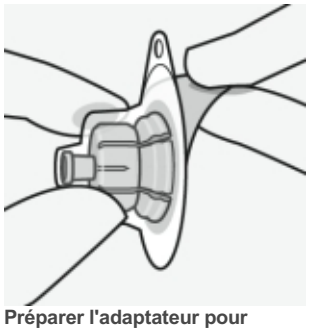
Ne pas réchauffer par un autre moyen.



Retirer la capsule du flacon
Retirer la capsule colorée du flacon.

Nettoyez le dessus du bouchon gris avec un tampon imbibé d'alcool. Laisser sécher à l'air libre.

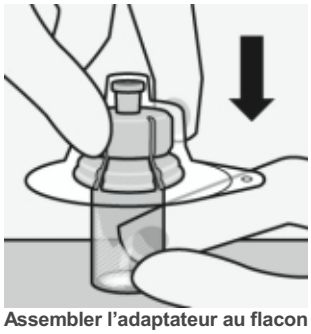
Ne pas retirer le bouchon en caoutchouc gris.



Préparer l'adaptateur pour flacon
Tenir l'emballage stérile comme illustré.
Tirer pour ouvrir et enlever le support papier.

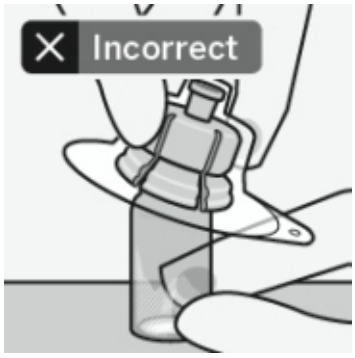
Ne pas enlever l'adaptateur pour flacon de l'emballage.

Ne pas toucher la pointe de l'adaptateur à aucun moment. Cela entrainerait une contamination.

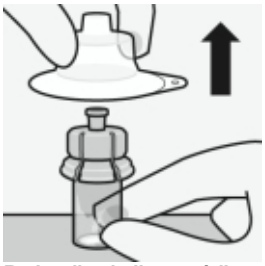


Assembler l'adaptateur au flacon
Placer le flacon sur une surface dure et tenir la base du flacon. Centrer l'adaptateur sur le bouchon en caoutchouc gris. D'un mouvement vif vers le bas, enfoncer l'adaptateur au travers du bouchon du flacon jusqu'à ce que vous entendiez le déclic indiquant que l'adaptateur est bien en place.

Ne pas placer l'adaptateur pour flacon avec un angle, autrement le solvant pourrait fuir au moment du transfert dans le flacon.



Assembler la seringue préremplie à l'adaptateur pour flacon



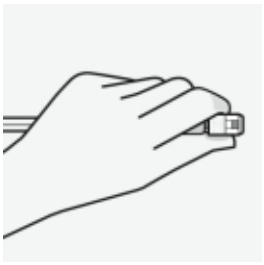
Retirer l'emballage stérile

Retirer l'adaptateur de l'emballage stérile seulement lorsque vous êtes prêt à retirer le capuchon blanc de la seringue préremplie.

Garder le flacon à la verticale afin d'éviter une fuite. Tenir la base du flacon et tirer sur l'emballage stérile pour l'enlever.

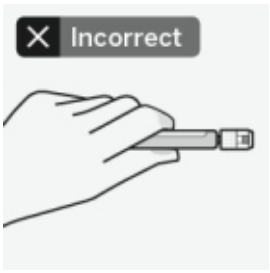
Ne pas agiter.

Ne pas toucher l'ouverture Luer se trouvant sur l'adaptateur.
Cela entrainerait une contamination.



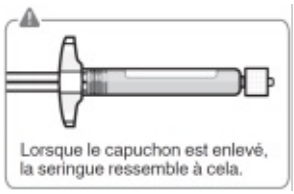
Utiliser la bonne prise
Tenir la seringue par l'anneau blanc au niveau de l'embout de la seringue.

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

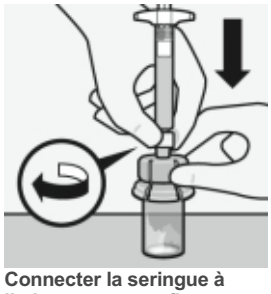




Retirer le capuchon
En tenant l'anneau blanc, casser net le capuchon blanc.
Ne pas dévisser ou couper le capuchon blanc.
Ne pas toucher l'embout de la seringue. Cela entrainerait une contamination.

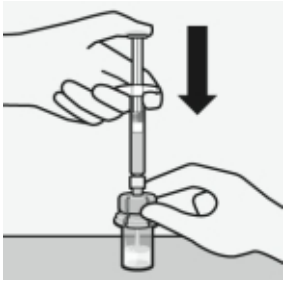


Le capuchon cassé peut être jeté.



Connecter la seringue à l'adaptateur pour flacon
Tenir l'adaptateur par la collerette pour le maintenir fixe.
Tenir la seringue par l'anneau blanc puis insérer l'embout dans l'ouverture Luer de l'adaptateur pour flacon.
Ne pas tenir le corps en verre de la seringue.
Cela peut entraîner une désolidarisation ou un détachement de l'anneau blanc.
Fixer la seringue à l'adaptateur pour flacon en la vissant fermement **dans le sens des aiguilles d'une montre** jusqu'à ce qu'elle soit bien ajustée.
Ne pas trop serrer. Un serrage excessif peut casser l'embout de la seringue.

Etape 2 — Reconstituer les microsphères

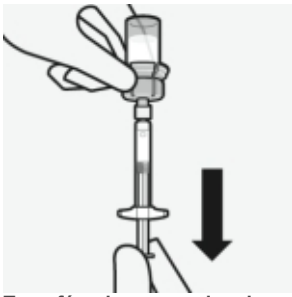


Injecter le solvant dans le flacon
Injecter la totalité du solvant de la seringue dans le flacon.

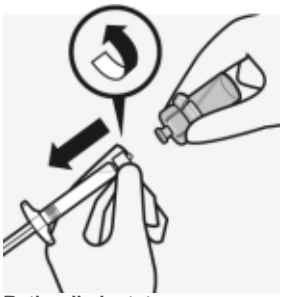
Le contenu du flacon est alors sous pression. **Maintenir le piston vers le bas avec le pouce.**



Mettre en suspension les microsphères dans le solvant
Tout en maintenant le piston enfoncé, **agiter vigoureusement pendant au moins 10 secondes**, comme illustré.
Vérifier la suspension. Lorsqu'elle a été agitée correctement, la suspension apparaît uniforme, épaisse et de couleur laiteuse. Les microsphères seront visibles dans le liquide.
Procéder immédiatement à la prochaine étape afin que la suspension ne sédimente pas.



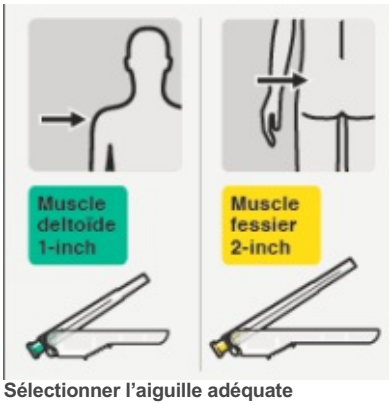
Transférer la suspension dans la seringue
Retourner complètement le flacon. Tirer lentement le piston vers le bas pour prélever l'intégralité du flacon dans la seringue.



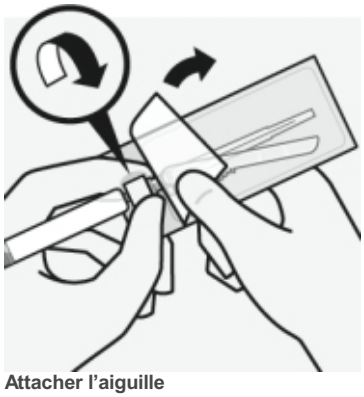
Retirer l'adaptateur pour flacon
Tenir la seringue par l'anneau blanc et dévisser la seringue de l'adaptateur pour flacon.
Découper la partie détachable de l'étiquette du flacon suivant les pointillés. Appliquer l'étiquette détachée sur la seringue dans un but d'identification.

Jeter le flacon et l'adaptateur pour flacon de manière appropriée.

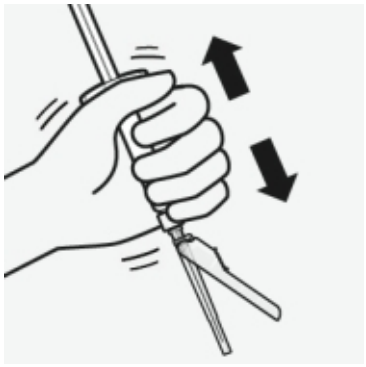
Etape 3	Attacher l'aiguille



Sélectionner l'aiguille adéquate
Choisir l'aiguille selon la localisation de l'injection (fessier ou deltoïde).

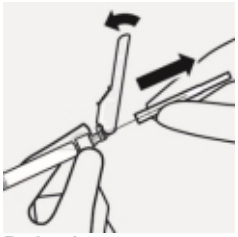


Attacher l'aiguille
Ouvrir à moitié l'étui blister et utiliser ce dernier pour saisir la base de l'aiguille, comme illustré.
En tenant la seringue par l'anneau blanc, attacher la seringue à la connexion Luer de l'aiguille en la tournant fermement **dans le sens des aiguilles d'une montre** jusqu'à ce qu'elle soit bien ajustée.
Ne pas toucher l'ouverture Luer de l'aiguille. Cela entrainerait une contamination.



Remise en suspension des microsphères
Retirer entièrement l'étui blister.
Juste avant injection, agiter de nouveau vigoureusement la seringue, car quelques sédiments se seront déposés.

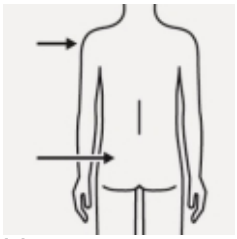
Etape 4	Injecter la dose



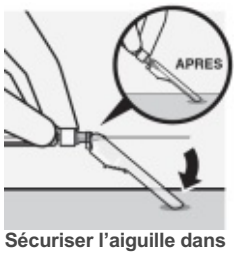
Retirer le protecteur d'aiguille transparent
Repousser le dispositif de sécurité de l'aiguille vers la seringue,
comme illustré. Puis tenir la seringue par l'anneau blanc et retirer soigneusement le protecteur d'aiguille transparent en tirant dans l'axe de l'aiguille.
Ne pas tourner le protecteur d'aiguille transparent car cela risque de désolidariser la connexion Luer.



Retirer les bulles d'air
Tenir la seringue vers le haut et tapoter doucement afin de faire remonter les éventuelles bulles d'air.
Enfoncer lentement et avec précaution le piston vers le haut pour faire sortir l'air.



Injecter
Injecter immédiatement la totalité du contenu de la seringue en intramusculaire (IM) dans le muscle fessier ou deltoïde du patient.
L'injection dans le muscle fessier doit être faite dans le quadrant supéro-externe de la fesse.
Ne pas administrer par voie intraveineuse.



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

Eviter toute blessure avec une aiguille :
Ne pas utiliser les deux mains.
Ne pas enlever intentionnellement ou manipuler brutalement le dispositif de sécurité de l'aiguille.
Ne pas essayer de redresser l'aiguille ou de mettre en place le dispositif de sécurité si l'aiguille est courbée ou endommagée.



Jeter les aiguilles de manière appropriée
Vérifier que le dispositif de sécurité de l'aiguille est correctement enclenché.
Jeter l'ensemble dans un conteneur approuvé pour l'élimination des objets pointus.
Jeter également l'autre aiguille inutilisée fournie dans le conditionnement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

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

RISPERDAL CONSTA 25 mg : BE254597; LU: 2004010026 - 0360425
RISPERDAL CONSTA 37,5 mg : BE254606; LU: 2004010027 - 0360439
RISPERDAL CONSTA 50 mg : BE254615; LU: 2004010028 - 0360442

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 07/07/2003
Date du dernier renouvellement : 30/04/2017

10. DATE DE MISE A JOUR/DE L'APPROBATION DU TEXTE

07/2024