

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mars 2016

*rispéridone***RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé sécable**

B/60 (CIP : 34009 338 948 7 0)

**RISPERDAL 2 mg, comprimé pelliculé sécable**

B/60 (CIP : 34009 338 950 1 3)

**RISPERDAL 4 mg, comprimé pelliculé sécable**

B/30 (CIP : 34009 344 273 8 1)

**RISPERDAL 1 mg/ml, solution buvable**

B/1 flacon de 30 ml (CIP : 34009 343 980 2 5)

B/1 flacon de 60 ml (CIP : 34009 343 981 9 3)

B/1 flacon de 120 ml (CIP : 34009 343 984 8 3)

**RISPERDALCONSTA L.P. 25 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie**

B/1 (CIP : 34009 362 491 3 4)

**RISPERDALCONSTA L.P. 37,5 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie**

B/1 (CIP : 34009 362 493 6 3)

**RISPERDALCONSTA L.P. 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie**

B/1 (CIP : 34009 362 494 2 4)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	<b>N05AX08 (Antipsychotiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>

Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p>« RISPERSDAL est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.  RISPERSDAL est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.  RISPERSDAL est indiqué dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres.  RISPERSDAL est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. »</p> <p>« RISPERSDALCONSTA L.P. est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux. »</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure de reconnaissance mutuelle) : - RISPERDAL : 02/05/1995 - RISPERDALCONSTA L.P. : 07/10/2003  Rectificatifs : (cf. tableaux face/face en annexe) - RISPERDAL : 19/05/2011, 22/06/2011, 05-07-16/07/2012, 30/03/2012, 11/10/2013, 09/01/2015 et 24/11/2015. - RISPERDALCONSTA L.P. : 22/07/2010, 19/05/2011, 21/03/2011, 19/05/2011, 05-07-16/07/2012, 31/05/2013, 11/10/2013, 03/12/2014, 09/01/2015 et 24/11/2015.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 N            Système nerveux N05        Psycholeptiques N05A      Immunosuppresseurs N05AX     Autres antipsychotiques N05AX08   rispéridone

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 02/07/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement et d'extension d'indication du 19/02/2014, la Commission a considéré que :

- le SMR de RISPERDAL :
  - o restait important dans :
    - le traitement de la schizophrénie ;
    - le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires ;
    - le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique ;
  - o et était insuffisant dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres.
- et que le SMR de RISPERDALCONSTA L.P. restait important dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« RISPERDAL est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

RISPERDAL est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.

RISPERDAL est indiqué dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres.

RISPERDAL est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. »

« RISPERDALCONSTA L.P. est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/06/2010 au 31/05/2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » cf. tableaux face/face en annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2015) :

- RISPERDAL a fait l'objet de 737 410 prescriptions. RISPERDAL a été majoritairement prescrit dans la schizophrénie (19% des prescriptions) ;
- RISPERDAL CONSTA LP de 91 881 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la schizophrénie<sup>1 2</sup>, les troubles bipolaires<sup>3 4</sup> et les troubles des conduites chez l'enfant et l'adolescent et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19/02/2014, les places de RISPERDAL et RISPERDALCONSTA LP dans la stratégie thérapeutique n'ont pas été modifiées.

---

<sup>1</sup> Hasan A. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. The World Journal of Biological Psychiatry 2013; 14: 2-44.

<sup>2</sup> NICE clinical guideline. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014

<sup>3</sup> NICE clinical guideline. Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. 2015.

<sup>4</sup> Yatham LN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord 2013; 15:1-44.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19/02/2014 n'ont pas à être modifiées.

### 05.1 Traitement de la schizophrénie

- ▶ La schizophrénie se caractérise par la présence d'un ensemble de signes et symptômes positifs ou négatifs, associés à un net dysfonctionnement social ou des activités. L'évolution de la maladie est variable. Certains patients ont des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent affectés de façon chronique ; certains patients présentent une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère.
- ▶ RISPERDAL est un traitement à visée curative des épisodes aigus de la schizophrénie et à visée préventive des récurrences à long terme de la schizophrénie. RISPERDALCONSTA L.P. est un traitement à visée préventive des récurrences à long terme de la schizophrénie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

En conséquence, la Commission considère que :

- le service médical rendu de RISPERDAL reste important dans le traitement de la schizophrénie ;
- et le service médical rendu de RISPERDALCONSTA L.P. reste important dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux.

### 05.2 Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires

- ▶ Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.
- ▶ RISPERDAL est un traitement à visée curative des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par RISPERDAL reste important dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.

### 05.3 Traitement symptomatique des troubles des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents

- ▶ Le trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental peut entraîner une altération supplémentaire importante du fonctionnement familial, scolaire et/ou social.
- ▶ Il s'agit d'un traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines).
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est modéré.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Ces spécialités sont des médicaments de seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses (mesures psychologiques, éducatives et sociales) ou dans les situations d'urgence en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par RISPARDAL reste **important** dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique.

#### **05.4** Traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère

► Ces troubles du comportement peuvent avoir des conséquences importantes sur la qualité de vie et l'adaptation des patients à leur environnement, la qualité de la prise en charge et la qualité de vie des aidants.

► Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est mal établi.

► La rispéridone n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des comportements agressifs des malades atteints d'une démence Alzheimer.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par RISPARDAL reste **insuffisant** dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres.

#### **05.5** Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM, excepté dans le « le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres ».

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

##### **► Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

**ANNEXE :**

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères **barrés**. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau

**GAMME RISPERDAL**

<i>Ancien RCP</i>	<i>Nouvel RCP</i>
<b>2. Composition qualitative et Quantitative</b>	
Risperidone ... 1,00 mg pour 1 ml.	Risperidone ... 1,00 mg pour 1 ml <b>de solution buvable.</b>
Risperidone ... 1, 00 ou 2, 00 ou 4,00 mg mg pour un comprimé pelliculé sécable.	Risperidone ... 1, 00 ou 2, 00 ou 4,00 mg pour un comprimé pelliculé sécable. <b>Excipients à effet notoire :</b> Chaque comprimé pelliculé de 4 mg contient 260 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de 2 mg contient 130 mg lactose monohydraté et 0,05 mg de laque aluminique de jaune orangé S (jaune orangé) E110. Chaque comprimé pelliculé de 1 mg contient 131 mg de lactose monohydraté.[...]
[...]	
<b>3. Forme pharmaceutique</b>	
Solution buvable.	Solution buvable, <b>limpide et incolore.</b>
	Comprimé pelliculé sécable blanc, oblong, biconvexe. (1 mg) Comprimé pelliculé sécable orange, oblong, biconvexe. (2 mg) Comprimé pelliculé sécable vert, oblong, biconvexe. (4 mg) La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en demi-doses égales. Les comprimés pelliculés sont gravés sur un côté avec RIS 1. De plus, JANSSEN peut être gravé sur l'autre côté. (1 mg) Les comprimés pelliculés sont gravés sur un côté avec RIS 2. De plus, JANSSEN peut être gravé sur l'autre côté. (2 mg) Les comprimés pelliculés sont gravés sur un côté avec RIS 4. De plus, JANSSEN peut être gravé sur l'autre côté. (4 mg)
<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b>	
<b>Épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires</b> [...] <i>Patients âgés</i> Une dose initiale de 0,50 mg deux fois par jour est recommandée. Cette posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,50 mg deux fois par jour à 1 mg à 2 mg deux fois par jour. [...] <b>Insuffisance rénale et insuffisance hépatique</b> Les patients insuffisants rénaux ont une capacité moindre à éliminer la fraction antipsychotique active que les adultes avec fonction rénale normale. [...]  <u>UNIQUEMENT POUR RISPERDAL solution buvable :</u> <del>Pour les instructions sur la manipulation de RISPERDAL solution buvable, se reporter à la rubrique 6.6</del>	<b>Épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires</b> [...] <i>Patients âgés</i> Une dose initiale de 0,5 mg deux fois par jour est recommandée. Cette posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,5 mg deux fois par <b>jour jusqu'à une posologie de 1</b> à 2 mg deux fois par jour. [...] <b>Insuffisance rénale et insuffisance hépatique</b> Les patients insuffisants rénaux ont une capacité moindre à éliminer la fraction antipsychotique active que les adultes avec <b>une</b> fonction rénale normale. [...]
<b>4.3 Contre-indications</b>	
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients <b>mentionnés à la rubrique 6.1.</b>

Ancien RCP	Nouvel RCP
<b>4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi</b>	
<p><b>Patient âgé dément</b>  <u>Mortalité globale</u>  Des patients âgés déments traités par des antipsychotiques atypiques ont présenté une augmentation de la mortalité comparativement au placebo <del>dans une méta-analyse de 17 essais contrôlés réalisés avec des antipsychotiques atypiques, dont RISPERDAL.</del> Dans des essais contrôlés <i>versus</i> placebo réalisés avec RISPERDAL dans cette population, l'incidence de la mortalité était de 4,0 % pour les patients traités par RISPERDAL comparée à 3,1 % pour les patients traités par placebo. [...]</p> <p><u>Évènements indésirables cérébrovasculaires</u>  Dans des essais contrôlés <i>versus</i> placebo réalisés chez des patients âgés déments, <del>une incidence statistiquement plus élevée (environ 3 fois supérieure) des évènements indésirables cérébrovasculaires, tels que des accidents vasculaires cérébraux (dont des décès) et des accidents ischémiques transitoires a été observée chez des patients traités par RISPERDAL comparativement aux patients recevant du placebo (âge moyen 85 ans; extrêmes 73-97 ans).</del> L'analyse des données poolées de six essais contrôlés <i>versus</i> placebo menés principalement chez des patients âgés (&gt; 65 ans) déments montre que les accidents cérébrovasculaires (graves et non graves, combinés) sont survenus chez 3,3 % (33/1009) des patients traités par la rispéridone et chez 1,2 % (8/712) des patients traités par placebo. [...]</p> <p><u>Hyperglycémie</u>  <del>Une hyperglycémie ou une exacerbation d'un diabète pré-existant ont été rapportées dans de très rares cas au cours de traitement par RISPERDAL. Un suivi clinique adéquat est</del></p>	<p><b>Patient âgé dément</b>  <u>Augmentation de la mortalité chez les personnes âgées démentes</u>  Dans une méta-analyse de 17 essais contrôlés réalisés avec des antipsychotiques atypiques, dont RISPERDAL, des patients âgés déments traités par des antipsychotiques atypiques ont présenté une augmentation de la mortalité comparativement au placebo. Dans des essais contrôlés <i>versus</i> placebo réalisés avec RISPERDAL <u>oral</u> dans cette population, l'incidence de la mortalité était de 4,0% pour les patients traités par RISPERDAL comparée à 3,1% pour les patients traités par placebo. [...] 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 celles non traitées. 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. [...]</p> <p><u>Évènements indésirables cérébrovasculaires</u>  Dans des essais cliniques randomisés, contrôlés <i>versus</i> placebo chez les patients déments traités par certains antipsychotiques atypiques, un risque de survenue d'évènements indésirables cérébrovasculaires <u>environ 3 fois supérieur</u> a été observé. L'analyse des données poolées de six essais contrôlés <i>versus</i> placebo menés avec RISPERDAL principalement chez des patients âgés (&gt;65 ans) déments montre que les accidents cérébrovasculaires (graves et non graves, combinés) sont survenus chez 3,3% (33/1009) des patients traités par la rispéridone et chez 1,2% (8/712) des patients traités par placebo. [...]</p> <p><u>Leucopénie, neutropénie et agranulocytose</u>  Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont RISPERDAL. Une agranulocytose a été très rarement rapportée (&lt; 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 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 afin de dépister une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et traités rapidement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue de neutrophiles &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/L) doivent arrêter RISPERDAL et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement. [...]</p> <p><u>Hyperglycémie et diabète</u>  Hyperglycémie, diabète et exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés dans de très rares cas au cours du traitement par RISPERDAL. Dans certains cas, une prise de poids</p>

<b>Ancien RCP</b>	<b>Nouvel RCP</b>
recommandé chez les patients diabétiques et chez les patients présentant des facteurs de risque de développement d'un diabète sucré.	<p>antérieure a été rapportée, ce qui peut 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 symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris RISPERDAL. Une surveillance régulière doit être effectuée afin de détecter une aggravation de la glycémie chez les patients diabétiques.</p> <p><b>Prise de poids</b></p> <p>Une prise de poids cliniquement significative a été rapportée avec l'utilisation de RISPERDAL. Le poids doit être contrôlé régulièrement.</p> <p><b>Hyperprolactinémie</b></p> <p>L'hyperprolactinémie est un effet indésirable fréquent du traitement par RISPERDAL. L'évaluation du taux plasmatique de prolactine est recommandée chez les patients présentant des effets indésirables potentiellement associés à la prolactine (par exemple, gynécomastie, troubles menstruels, anovulation, troubles de la fertilité, diminution de la libido, dysfonctionnement érectile, galactorrhée).</p> <p>[...]</p> <p><b>Effet antiémétique</b></p> <p>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 les symptômes de surdosage de certains médicaments ou certaines situations cliniques telles qu'une occlusion intestinale, un syndrome de Reye et une tumeur cérébrale.</p> <p><b>Insuffisance rénale et hépatique</b></p> <p>Les patients insuffisants rénaux ont une capacité moindre à éliminer la fraction antipsychotique active que les adultes avec une fonction rénale normale. Les patients insuffisants hépatiques présentent une augmentation des concentrations plasmatiques de la fraction libre de la rispéridone (voir rubrique 4.2).</p> <p><b>Thromboembolie veineuse</b></p> <p>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 et des mesures préventives doivent être mises en œuvre.</p> <p><b>Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire</b></p> <p>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 alpha<sub>1</sub>a-adrénergiques, y compris RISPERDAL (voir rubrique 4.8).</p> <p>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 alpha<sub>1</sub>a-adrénergiques doit être portée à la connaissance du chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par alpha<sub>1</sub>-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.</p>

Ancien RCP	Nouvel RCP
<p><del>Enfants et adolescents</del> [...]</p> <p>La rispéridone a été associée à des augmentations moyennes du poids et de l'index de masse corporelle (IMC). Les modifications de la taille au cours des études d'extension au long terme en ouvert étaient dans les limites normales attendues en fonction de l'âge. <del>Les effets</del> d'un traitement au long terme par la rispéridone sur la maturation sexuelle et <del>le poids</del> n'ont pas été adéquatement étudiés.</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>UNIQUEMENT POUR RISPERDAL comprimé pelliculé :</p> <p><b>Excipients</b></p> <p>Les comprimés pelliculés contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, <del>un</del> déficit en lactase de Lapp ou <del>un</del> syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament</p>	<p><b>Population pédiatrique</b> [...].</p> <p>La rispéridone a été associée à des augmentations moyennes du poids et de l'index de masse corporelle (IMC). <b>Il est recommandé de mesurer le poids avant l'instauration du traitement et de le contrôler ensuite régulièrement.</b> Les modifications de la taille au cours des études d'extension au long terme en ouvert étaient dans les limites normales attendues en fonction de l'âge. <b>L'effet</b> d'un traitement au long terme par la rispéridone sur la maturation sexuelle et <b>la taille n'a pas été adéquatement étudié.</b> [...]</p> <p>Les résultats d'une étude post-commercialisation observationnelle de faible ampleur ont montré que les sujets entre 8 et 16 ans, exposés à la rispéridone, étaient en moyenne environ 3,0 à 4,8 cm plus grand que ceux qui recevaient d'autres médicaments anti-psychotiques atypiques. Cette étude ne permettait pas de déterminer si l'exposition à la rispéridone avait un impact sur la taille adulte finale, ou si le résultat était dû à un effet direct de la rispéridone sur la croissance osseuse, ou un effet de la maladie sous-jacente sur la croissance osseuse, ou au résultat d'un meilleur contrôle de la maladie sous-jacente, se traduisant par une augmentation proportionnelle de la croissance.</p> <p>[...]</p> <p>UNIQUEMENT POUR RISPERDAL comprimé pelliculé :</p> <p><b>Excipients</b></p> <p>Les comprimés pelliculés contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, <b>de</b> déficit en lactase de Lapp ou <b>de</b> syndrome de malabsorption du glucose <b>ou</b> du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.</p>
<b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b>	
<p>Comme pour <del>tout autre antipsychotique</del>, la prudence est recommandée lorsque la rispéridone est prescrite <del>de façon concomitante</del> avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, <del>par exemple les antiarythmiques de Classe Ia (par exemple, quinidine, disopyramide, procainamide), les antiarythmiques de Classe III (par exemple, amiodarone, sotalol), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), les antidépresseurs tétracycliques (maprotiline), certains antihistaminiques, d'autres antipsychotiques, certains antipaludéens (chinine et méfloquine), et certains médicaments entraînant des troubles électrolytiques.</del> Cette liste est indicative et non exhaustive.</p> <p><b>Effet de RISPERDAL sur d'autres médicaments</b></p> <p>[...]</p> <p>RISPERDAL peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. <del>Si l'utilisation concomitante est néanmoins</del> nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose minimale efficace de chaque traitement doit être prescrite.</p> <p>Une hypotension cliniquement significative a été observée après commercialisation lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement anti-hypertenseur.</p> <p><del>RISPERDAL n'a pas montré d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique du lithium, du valproate, de la digoxine ou du topiramate.</del></p> <p><b>Effets potentiels d'autres médicaments sur RISPERDAL</b></p>	<p><b>Interactions pharmacodynamiques</b></p> <p><b>Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT</b></p> <p>Comme pour <b>d'autres antipsychotiques</b>, la prudence est recommandée lorsque la rispéridone est prescrite avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, <b>tels que</b> les antiarythmiques (par exemple, quinidine, disopyramide, procainamide, <b>propafénone</b>, amiodarone, sotalol), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), les antidépresseurs tétracycliques (maprotiline), certains antihistaminiques, d'autres antipsychotiques, certains antipaludéens (<b>quinine</b> et méfloquine), et certains médicaments entraînant des troubles électrolytiques (<b>hypokaliémie, hypomagnésémie</b>), <b>une bradycardie, ou ceux qui inhibent le métabolisme de la rispéridone.</b> Cette liste est indicative et non exhaustive.</p> <p><b>Médicaments agissant au niveau central et alcool</b> [...]</p> <p><b>Lévodopa et agonistes de la dopamine</b></p> <p>RISPERDAL peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. <b>Lorsque l'association s'avère</b> nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose minimale efficace de chaque traitement doit être prescrite.</p> <p><b>Médicaments avec effet hypotenseur</b></p> <p>Une hypotension cliniquement significative a été observée après commercialisation lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement anti-hypertenseur.</p> <p><b>Palipéridone</b></p> <p><b>L'utilisation concomitante de RISPERDAL oral avec la palipéridone n'est pas recommandée car la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et l'association des deux peut</b></p>

<b>Ancien RCP</b>	<b>Nouvel RCP</b>
<p>Une diminution des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone a été observée avec la carbamazépine. Des effets similaires peuvent être observés par exemple avec la rifampicine, la phénytoïne et le phénobarbital qui sont aussi des inducteurs du CYP 3A4 et de la P-glycoprotéine (P-gp). Lorsque la carbamazépine ou d'autres inducteurs du CYP 3A4 hépatique/P-glycoprotéine sont instaurés ou arrêtés, le prescripteur doit ré-évaluer la posologie de RISPERDAL.</p> <p>La fluoxétine et la paroxétine, inhibiteurs du CYP 2D6, augmentent les concentrations plasmatiques de rispéridone, mais à un moindre degré celles de la fraction antipsychotique active. D'autres inhibiteurs du CYP 2D6, tels que la quinidine ou l'halopéridol, peuvent modifier les concentrations plasmatiques de la rispéridone de la même façon. Lorsque l'administration concomitante de fluoxétine ou de paroxétine est instaurée ou arrêtée, le prescripteur doit ré-évaluer la posologie de RISPERDAL.</p> <p>Le vérapamil, un inhibiteur du CYP 3A4 et de la P-gp, augmente les concentrations plasmatiques de rispéridone.</p> <p>La galantamine et le donépézil ne montrent pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.</p> <p>Les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, et certains bêta-bloquants peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active. L'amitriptyline ne modifie pas la pharmacocinétique de la rispéridone ou de la fraction antipsychotique active. La cimétidine et la ranitidine augmentent la biodisponibilité de la rispéridone, mais seulement de façon marginale celle de la fraction antipsychotique active. L'érythromycine, un inhibiteur du CYP 3A4, ne modifie pas la pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.</p> <p>L'utilisation concomitante de psychostimulants (par exemple, méthylphénidate) avec RISPERDAL chez des enfants et des adolescents ne modifie pas la pharmacocinétique et l'efficacité de RISPERDAL.</p> <p>Voir rubrique 4.4 concernant l'augmentation de la mortalité chez le patient âgé dément traité de façon concomitante par le furosémide.</p> <p>L'utilisation concomitante de RISPERDAL oral avec la palipéridone n'est pas recommandée car la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et l'association des deux peut entraîner une augmentation de la fraction antipsychotique active.</p>	<p>entraîner une exposition additive à la fraction antipsychotique active.</p> <p><b>Interactions pharmacocinétiques</b></p> <p>La nourriture n'a pas d'incidence sur l'absorption de RISPERDAL.</p> <p>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 influencer sur la pharmacocinétique de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.</p> <p><b>Inhibiteurs puissants du CYP2D6</b></p> <p>La co-administration de RISPERDAL 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 la concentration 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 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.</p> <p><b>Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp</b></p> <p>La co-administration de RISPERDAL avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peuvent augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Le médecin doit réévaluer la posologie de RISPERDAL 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.</p> <p><b>Inducteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp</b></p> <p>La co-administration de RISPERDAL 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 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.</p> <p><b>Médicaments fortement liés aux protéines</b></p> <p>Lorsque RISPERDAL 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.</p> <p><b>Population pédiatrique</b></p> <p>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.</p> <p>L'utilisation concomitante de psychostimulants (par exemple, le méthylphénidate) avec</p>

Ancien RCP	Nouvel RCP
	<p>RISPERDAL chez des enfants et des adolescents ne modifie pas la pharmacocinétique et l'efficacité de RISPERDAL.</p> <p><b>Exemples</b></p> <p>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 :</p> <p><u>Effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique de la rispéridone</u></p> <p>Antibiotiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• La rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, a diminué les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active.</li> </ul> <p>Anticholinestérasiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le donépézil et la galantamine, substrats à la fois des CYP2D6 et CYP3A4, ne montrent pas d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active</li> </ul> <p>Antiépileptiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, diminue les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Des effets similaires peuvent être observés par exemple avec la phénytoïne et le phénobarbital qui sont aussi des inducteurs du CYP 3A4 et de la P-glycoprotéine.</li> <li>• Le topiramate réduisait modestement la biodisponibilité de la rispéridone, mais pas celle de la fraction antipsychotique active. Cette interaction n'est donc probablement pas cliniquement significative.</li> </ul> <p>Antifongiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, à la dose de 200 mg/jour augmente les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active d'environ 70 %, à des doses de rispéridone de 2 à 8 mg/jour.</li> <li>• Le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, à la dose de 200 mg/jour augmentait les concentrations plasmatiques de la rispéridone et diminuait les concentrations plasmatiques de 9-hydroxyrispéridone.</li> </ul> <p>Antipsychotiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les phénothiazines peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active.</li> </ul> <p>Antiviraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>Bêtabloquants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Certains bêtabloquants peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active.</li> </ul> <p>Inhibiteurs des canaux calciques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le vérapamil, un inhibiteur modéré du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, augmente la</li> </ul>

Ancien RCP	Nouvel RCP
	<p>concentration plasmatique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.</p> <p>Médicaments gastro-intestinaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagonistes des récepteurs H2 : la cimétidine et la ranitidine, deux faibles inhibiteurs du CYP2D6 et CYP3A4, augmentaient la biodisponibilité de la rispéridone, mais seulement marginalement celle de la fraction antipsychotique active.</li> </ul> <p>ISRS et les antidépresseurs tricycliques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Effet de la rispéridone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments</u></p> <p>Antiépileptiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du valproate ou du topiramate.</li> </ul> <p>Antipsychotiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'aripiprazole, substrat du CYP2D6 et CYP3A4 : la rispéridone en comprimés ou injectable n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique de la somme d'aripiprazole et son métabolite actif, le déhydroaripiprazole.</li> </ul> <p>Glucosides digitaliques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine.</li> </ul> <p>Lithium :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lithium.</li> </ul> <p><u>Utilisation concomitante de rispéridone et de furosémide</u></p> <p>Voir la rubrique 4.4 sur l'augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence recevant de façon concomitante du furosémide.</p>
<b>4.6 Grossesse et allaitement</b>	
<i>Mêmes modifications que pour RISPERDAL</i>	
<b>4.8 Effets indésirables</b>	
Les effets indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés (fréquence $\geq$ 10 %) sont :	Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (fréquence $\geq$ 10%) sont :

Ancien RCP	Nouvel RCP																																													
<p>Parkinsonisme, céphalée, et insomnie.  Les Els suivants sont tous les Els rapportés au cours des essais cliniques et après commercialisation. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math> à <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10000</math> à <math>&lt; 1/1000</math>), et très rare (<math>&lt; 1/10000</math>), et inconnu (ne peut être estimée à partir des données disponibles des essais cliniques).  Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p><b>Effets indésirables par système organe et fréquence</b></p> <p><b>Investigations</b></p> <p><b>Fréquent</b> : Augmentation de la prolactine sérique<sup>a</sup>, prise de poids.  <b>Peu fréquent</b> : Allongement du QT sur l'électrocardiogramme anormal, augmentation de la glycémie, augmentation des transaminases, diminution du nombre de globules blancs, augmentation de la température corporelle, augmentation du nombre des éosinophiles, diminution de l'hémoglobine, augmentation de la créatine phosphokinase sérique.  <b>Rare</b> : Diminution de la température corporelle.</p> <p><b>Affections cardiaques</b></p> <p><b>Fréquent</b> : Tachycardie.  <b>Peu fréquent</b> : Bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche, fibrillation auriculaire, bradycardie sinusale, palpitations.  <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></p> <p><b>Peu fréquent</b> : Anémie, thrombocytopénie.  <b>Rare</b> : Granulopénie.  <b>Inconnu</b> : Agranulocytose.  <b>Affections du système nerveux</b></p> <p><b>Très fréquent</b> : Parkinsonisme<sup>b</sup>, céphalée.  <b>Fréquent</b> : Akathisie<sup>b</sup>, sensations de vertige, tremblement<sup>b</sup>, dystonie<sup>b</sup>, somnolence, sédation, léthargie, dyskinésie<sup>b</sup>.  <b>Peu fréquent</b> : Absence de réponse aux stimuli, perte de conscience, syncope, diminution de l'état de conscience, accident cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, dysarthrie, trouble de l'attention, hypersomnie, vertige orthostatique, trouble de l'équilibre, dyskinésie tardive, trouble de l'élocution, trouble de la coordination, hypoesthésie.  <b>Rare</b> : Syndrome malin des neuroleptiques, coma diabétique, trouble cérébrovasculaire, ischémie cérébrale, trouble de la motricité.</p> <p><b>Affections oculaires</b></p> <p><b>Fréquent</b> : Vision trouble.  <b>Peu fréquent</b> : Conjonctivite, hyperémie oculaire, écoulement oculaire, oedème oculaire, sécheresse oculaire, larmoiement accru, photophobie.  <b>Rare</b> : Diminution de l'acuité visuelle, révulsion oculaire, glaucome.  <b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b></p> <p><b>Peu fréquent</b> : Otalgie, acouphènes.  <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b></p>	<p>Parkinsonisme, sédation/somnolence, céphalée, et insomnie.  Les effets indésirables apparus dose-dépendantes incluaient le parkinsonisme et l'akathisie.  Les EI suivants sont tous les EI rapportés avec la rispéridone au cours des essais cliniques et après commercialisation par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques de RISPERDAL. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>) et très rare (<math>&lt; 1/10000</math>).  Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p>																																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1111 443 1263 544" rowspan="2">Classes de Systèmes d'Organes</th> <th colspan="5" data-bbox="1263 443 2125 472">Effet indésirable</th> </tr> <tr> <th colspan="5" data-bbox="1263 472 2125 496">Fréquence</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1111 496 1263 544"></th> <th data-bbox="1263 496 1413 544">Très fréquent</th> <th data-bbox="1413 496 1637 544">Fréquent</th> <th data-bbox="1637 496 1850 544">Peu fréquent</th> <th data-bbox="1850 496 2000 544">Rare</th> <th data-bbox="2000 496 2125 544">Très rare</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1111 544 1263 791"><b>Infections et infestations</b></td> <td data-bbox="1263 544 1413 791"></td> <td data-bbox="1413 544 1637 791">pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, infection auriculaire, grippe</td> <td data-bbox="1637 544 1850 791">infection des voies respiratoires, cystite, infection oculaire, amygdalite, onychomycose, cellulite, infection localisée, infection virale, acarodermatite</td> <td data-bbox="1850 544 2000 791">infection</td> <td data-bbox="2000 544 2125 791"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 791 1263 1038"><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></td> <td data-bbox="1263 791 1413 1038"></td> <td data-bbox="1413 791 1637 1038"></td> <td data-bbox="1637 791 1850 1038">neutropénie, diminution de la numération des globules blancs, thrombocytopénie, anémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la numération des éosinophiles</td> <td data-bbox="1850 791 2000 1038">agranulocytose<sup>c</sup></td> <td data-bbox="2000 791 2125 1038"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 1038 1263 1110"><b>Affections du système immunitaire</b></td> <td data-bbox="1263 1038 1413 1110"></td> <td data-bbox="1413 1038 1637 1110"></td> <td data-bbox="1637 1038 1850 1110">hypersensibilité</td> <td data-bbox="1850 1038 2000 1110">réaction anaphylactique<sup>c</sup></td> <td data-bbox="2000 1038 2125 1110"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 1110 1263 1286"><b>Affections endocriniennes</b></td> <td data-bbox="1263 1110 1413 1286"></td> <td data-bbox="1413 1110 1637 1286">hyperprolactinémie<sup>a</sup></td> <td data-bbox="1637 1110 1850 1286"></td> <td data-bbox="1850 1110 2000 1286">sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose urinaire</td> <td data-bbox="2000 1110 2125 1286"></td> </tr> </tbody> </table>					Classes de Systèmes d'Organes	Effet indésirable					Fréquence						Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	<b>Infections et infestations</b>		pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, infection auriculaire, grippe	infection des voies respiratoires, cystite, infection oculaire, amygdalite, onychomycose, cellulite, infection localisée, infection virale, acarodermatite	infection		<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			neutropénie, diminution de la numération des globules blancs, thrombocytopénie, anémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la numération des éosinophiles	agranulocytose <sup>c</sup>		<b>Affections du système immunitaire</b>			hypersensibilité	réaction anaphylactique <sup>c</sup>		<b>Affections endocriniennes</b>		hyperprolactinémie <sup>a</sup>		sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose urinaire	
Classes de Systèmes d'Organes	Effet indésirable																																													
	Fréquence																																													
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare																																									
<b>Infections et infestations</b>		pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, infection auriculaire, grippe	infection des voies respiratoires, cystite, infection oculaire, amygdalite, onychomycose, cellulite, infection localisée, infection virale, acarodermatite	infection																																										
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			neutropénie, diminution de la numération des globules blancs, thrombocytopénie, anémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la numération des éosinophiles	agranulocytose <sup>c</sup>																																										
<b>Affections du système immunitaire</b>			hypersensibilité	réaction anaphylactique <sup>c</sup>																																										
<b>Affections endocriniennes</b>		hyperprolactinémie <sup>a</sup>		sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose urinaire																																										

<b>Ancien RCP</b>	<b>Nouvel RCP</b>					
<p><b>Fréquent</b> : Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, douleur pharyngolaryngée.  <b>Peu fréquent</b> : Sifflement, pneumonie d'inhalation, congestion pulmonaire, troubles respiratoires, râles, obstructions des voies respiratoires, dysphonie.  <b>Rare</b> : Syndrome d'apnées du sommeil, hyperventilation.  <b>Affections gastro-intestinales</b>  <b>Fréquent</b> : Vomissement, diarrhée, constipation, nausée, douleur abdominale, dyspepsie, sécheresse buccale, gêne gastrique.  <b>Peu fréquent</b> : Dysphagie, gastrite, incontinence fécale, fécalome.  <b>Rare</b> : Abstruction intestinale, pancréatite, gonflement des lèvres, chéilite.  <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>  <b>Fréquent</b> : Énurésie.  <b>Peu fréquent</b> : Dysurie, incontinence urinaire, pollakiurie.  <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>  <b>Fréquent</b> : Éruption, érythème.  <b>Peu fréquent</b> : Oedème angioneurotique, lésion cutanée, affection cutanée, prurit, acné, décoloration de la peau, alopecie, dermatite séborrhéique, sécheresse cutanée.  <b>Rare</b> : Pollicules.  <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>  <b>Fréquent</b> : Arthralgie, douleur dorsale, douleur des extrémités.  <b>Peu fréquent</b> : Faiblesse musculaire, myalgie, douleur cervicale, gonflement des articulations, posture anormale, raideur articulaire, douleur musculo-squelettique thoracique.  <b>Rare</b> : Rhabdomyolyse.  <b>Affections endocriniennes</b>  <b>Rare</b> : Sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.  <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>  <b>Fréquent</b> : Augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit.  <b>Peu fréquent</b> : Anorexie, polydipsie.  <b>Très rare</b> : Diabète acidocétosique.  <b>Inconnue</b> : Intoxication à l'eau.  <b>Infections et infestations</b>  <b>Fréquent</b> : Pneumonie, grippe, bronchite, infection des voies respiratoires hautes, infection urinaire.  <b>Peu fréquent</b> : Sinusite, infection virale, infection auriculaire, angine, cellulite, otite moyenne, infection oculaire, infection localisée, acarodermatite, infection des voies respiratoires, cystite, onychomycose.  <b>Rare</b> : Otite moyenne chronique.  <b>Affections vasculaires</b>  <b>Peu fréquent</b> : Hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices.  <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>  <b>Fréquent</b> : Pyrexie, fatigue, oedème périphérique, asthénie, douleur thoracique.  <b>Peu fréquent</b> : Oedème du visage, trouble de la marche, sensation anormale, lenteur, syndrome pseudo-grippal, soif, gêne thoracique, frissons.  <b>Rare</b> : Oedème généralisé, hypothermie, syndrome de sevrage, froidur des extrémités.  <b>Affections du système immunitaire</b></p>	<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		prise de poids, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit	diabète <sup>d</sup> , hyperglycémie, polydipsie, perte de poids, anorexie, augmentation du cholestérol sanguin	intoxication à l'eau <sup>c</sup> , hypoglycémie, hyperinsulinémie <sup>c</sup> , augmentation des triglycérides sanguins	acidocétose diabétique
	<b>Affections psychiatriques</b>	insomnie <sup>d</sup>	trouble du sommeil, agitation, dépression, anxiété	manie, état confusionnel, diminution de la libido, nervosité, cauchemar	émoussement affectif, anorgasmie	
	<b>Affections du système nerveux</b>	sédation/somnolence, parkinsonisme <sup>d</sup> , céphalée	akathisie <sup>d</sup> , dystonie <sup>d</sup> , sensation vertigineuse, dyskinésie <sup>d</sup> , tremblement	dyskinésie tardive, ischémie cérébrovasculaire, non réponse aux stimuli, perte de conscience, diminution du niveau de conscience, convulsion <sup>d</sup> , 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, coma diabétique, titubation céphalique	

Ancien RCP	Nouvel RCP				
<p><b>Peu fréquent</b> : Hypersensibilité.</p> <p><b>Rare</b> : Hypersensibilité au produit.</p> <p><b>Inconnue</b> : Réaction anaphylactique.</p> <p><b>Affections hépatobiliaires</b></p> <p><b>Rare</b> : Ictère.</p> <p><b>Affections des organes de reproduction et du sein</b></p> <p><b>Peu fréquent</b> : Aménorrhée, dysfonctionnement sexuel, dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, galactorrhée, gynécomastie, trouble menstruel, écoulement vaginal.</p> <p><b>Inconnue</b> : Priapisme.</p> <p><b>Affection psychiatriques</b></p> <p><b>Très fréquent</b> : Insomnie.</p> <p><b>Fréquent</b> : Anxiété, agitation, trouble du sommeil.</p> <p><b>Peu fréquent</b> : État confusionnel, manie, diminution de la libido, apathie, nervosité.</p> <p><b>Rare</b> : Anorgasmie, diminution de l'affect.</p> <p><sup>a</sup> L'hyperprolactinémie peut dans certains cas entraîner une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une galactorrhée.</p> <p><sup>b</sup> Un trouble extrapyramidal peut inclure : parkinsonisme, (hypersécrétion salivaire, rigidité musculo-squelettique, parkinsonisme, salivation, (phénomène de) roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, aspect figé du visage, contraction musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne, et réflexe palpébral anormal), akathisie (akathisie, impatience, hyperkinésie, et syndrome des jambes sans repos), tremblement, dyskinésie (dyskinésie, spasme musculaire, choréathétose, athétose, et myoclonie), dystonie.</p> <p>La dystonie inclut dystonie, spasme musculaire, hypertonie, torticolis, spasmes musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, révulsion oculaire, paralysie de la langue, spasme du visage, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurthotonus, spasme de la langue, et trismus.</p> <p>Le tremblement inclut tremblement et tremblement parkinsonien de repos. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes sont inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.</p> <p>La liste suivante correspond à des effets indésirables (EIs) supplémentaires associés à la rispéridone qui ont été identifiés comme des EIs au cours des essais cliniques réalisés avec la forme injectable de rispéridone à action prolongée (RISPERDALCONSTA LP) mais qui n'ont pas été rapportés au cours des essais cliniques évaluant RISPERDAL oral. Ce tableau exclut les EIs associés spécifiquement à la forme ou à la voie d'administration injectable de RISPERDALCONSTA LP.</p> <p><b>Autres effets indésirables rapportés avec RISPERDALCONSTA LP mais non rapportés avec RISPERDAL oral, par système organe :</b></p> <p><b>Investigations</b></p> <p>Perte de poids, augmentation de la gamma glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques.</p> <p><b>Affections cardiaques</b></p> <p>Bradycardie.</p>	<p><b>Affections oculaires</b></p>	<p>vision trouble, conjonctivite</p>	<p>photophobie, sécheresse oculaire, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire</p>	<p>glaucome, trouble du mouvement oculaire, révulsion oculaire, croûtes au bord de la paupière, syndrome de l'iris hypotonique (peropérateur)<sup>c</sup></p>	
<p><b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b></p>			<p>vertiges, acouphènes, douleur auriculaire</p>		
<p><b>Affections cardiaques</b></p>	<p>Tachycardie</p>	<p>fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, électrocardiogramme anormal, palpitations</p>	<p>arythmie sinusale</p>		
<p><b>Affections vasculaires</b></p>	<p>Hypertension</p>	<p>hypotension, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur</p>	<p>embolie pulmonaire, thrombose veineuse</p>		
<p><b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b></p>	<p>dyspnée, douleur pharyngolaryngée, toux, épistaxis, congestion nasale</p>	<p>pneumonie d'aspiration, congestion pulmonaire, encombrement des voies respiratoires, râles, sifflements, dysphonie, trouble respiratoire</p>	<p>syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation</p>		

Ancien RCP	Nouvel RCP					
<p><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> Neutropénie.</p> <p><b>Affections du système nerveux</b> Paresthésie, convulsions.</p> <p><b>Affections oculaires</b> Blépharospasme.</p> <p><b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b> Vertige.</p> <p><b>Affections gastro-intestinales</b> Douleur dentaire, spasme de la langue.</p> <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Eczéma.</p> <p><b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> Douleur glutéale.</p> <p><b>Infections et infestations</b> Infection des voies respiratoires basses, infection, gastro-entérite, abcès sous-cutané.</p> <p><b>Lésions et intoxications</b> Chute.</p> <p><b>Affections vasculaires</b> Hypertension.</p> <p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Douleur.</p> <p><b>Affections psychiatriques</b> Dépression.</p> <p><b>Effets de classe</b> 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 allongent l'intervalle QT incluent arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite, arrêt cardiaque et torsade de pointes.</p> <p><b>Prise de poids</b> Les pourcentages de patients adultes schizophrènes traités par RISPERDAL et placebo et atteignant le critère de prise de poids <math>\geq 7\%</math> ont été comparés dans une analyse poolée d'essais contrôlés versus placebo d'une durée de 6 à 8 semaines, montrant une incidence significativement plus élevée de prise de poids dans le groupe RISPERDAL (18 %) comparé au placebo (9 %). Dans un pool d'études cliniques contrôlées versus placebo d'une durée de 3 semaines chez des adultes présentant un accès maniaque aigu, l'incidence de prise de poids <math>\geq 7\%</math> en fin d'étude était comparable dans les groupes RISPERDAL (2,5 %) et placebo (2,4 %), et était légèrement supérieure dans le groupe contrôle actif (3,5 %). Dans une population d'enfants et d'adolescents présentant des troubles des conduites et d'autres troubles de comportement perturbateur, dans les études long terme, la prise de poids était en moyenne de 7,3 kg après 12 mois de traitement. Le gain de poids attendu pour des enfants normaux de 5-12 ans est de 3 à 5 kg par an. Entre 12-16 ans, une prise de poids de l'ordre de 3 à 5 kg par an est maintenue chez les filles, alors que les garçons prennent</p>	<b>Affections gastro-intestinales</b>		douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire.	incontinence fécale, fécalome, gastro-entérite, dysphagie, flatulence	pancréatite, occlusion intestinale, gonflement de la langue, chéilite	iléus
	<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		rash, érythème	urticaire, prurit, alopécie, hyperkératose, eczéma, sécheresse cutanée, décoloration de la peau, acné, dermatite séborrhéique, affection cutanée, lésion cutanée	toxidermie, pellicules	angioedème
	<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie	augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, posture anormale, raideur articulaire, enflure des articulations, faiblesse musculaire, douleur cervicale	rhabdomyolyse	
	<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		incontinence urinaire	pollakiurie, rétention urinaire, dysurie		
	<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>				syndrome de sevrage médicamenteux néonatal <sup>c</sup>	

Ancien RCP	Nouvel RCP					
<p>environ 5 kg par an.</p> <p><b>Information complémentaire sur des populations particulières</b></p> <p>Les effets indésirables qui ont été rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients âgés déments ou chez les patients pédiatriques que dans la population adulte sont décrits ci-dessous :</p> <p><u>Patients âgés déments</u></p> <p>Les accidents ischémiques transitoires et les accidents vasculaires cérébraux sont des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques avec une fréquence respective de 1,4 % et 1,5 %, chez les patients âgés déments. Les effets indésirables suivants ont également été rapportés avec une fréquence <math>\geq</math> 5 % chez les patients âgés déments et avec une fréquence au moins double de la fréquence observée dans d'autres populations adultes : infection urinaire, œdème périphérique, léthargie, et toux.</p> <p><u>Patients pédiatriques</u></p> <p>Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence <math>\geq</math> 5 % chez les patients pédiatriques (5 à 17 ans) et avec une fréquence au moins double de la fréquence observée dans les essais cliniques réalisés chez des adultes : somnolence/sédation, fatigue, céphalée, augmentation de l'appétit, vomissement, infections respiratoires hautes, congestion nasale, douleurs abdominales, sensation de vertige, toux, pyrexie, tremblement, diarrhée, et énurésie.</p>	<p><b>Affections des organes de reproduction et du sein</b></p>			<p>dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, aménorrhée, trouble menstruel<sup>d</sup>, gynécomastie, galactorrhée, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire, gêne mammaire, écoulement vaginal</p>	<p>priapisme<sup>e</sup>, menstruation retardée, engorgement mammaire, accroissement mammaire, écoulement mammaire</p>	
	<p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b></p>		<p>œdème<sup>d</sup>, pyrexie, douleur thoracique, asthénie, fatigue, douleur</p>	<p>œdème de la face, frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, gêne thoracique, malaise, sensation anormale, gêne</p>	<p>hypothermie, diminution de la température corporelle, froideur des extrémités, syndrome de sevrage médicamenteux, induration<sup>e</sup></p>	
	<p><b>Affections hépatobiliaires</b></p>			<p>augmentation des transaminases, augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques</p>	<p>jaunisse</p>	
	<p><b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b></p>		<p>Chute</p>	<p>douleur liée aux procédures</p>		
<p><sup>a</sup> Une hyperprolactinémie peut dans certains cas conduire à une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une anovulation, une galactorrhée, des troubles de la fertilité, une diminution de la libido, un dysfonctionnement érectile.</p> <p><sup>b</sup> 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.</p> <p><sup>c</sup> Non observé lors des études cliniques RISPÉRDAL mais observé dans l'environnement post commercialisation avec la rispéridone.</p> <p><sup>d</sup> Le trouble extrapyramidal peut inclure : <b>Parkinsonisme</b> (hypersécrétion salivaire, rigidité</p>						

<b>Ancien RCP</b>	<b>Nouvel RCP</b>
	<p>musculo-squelettique, parkinsonisme, salivation, phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, secousse musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne et réflexe palpébral anormal, tremblement parkinsonien de repos), <b>akathisie</b> (akathisie, impatiences, hyperkinésie, et syndrome des jambes sans repos), tremblement, <b>dyskinésie</b> (dyskinésie, secousse musculaire, choréoathétose, athétose, et myoclonie), dystonie.</p> <p>La <b>dystonie</b> 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.</p> <p>Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes est inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.</p> <p>L'<b>insomnie</b> inclut : insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit. La <b>convulsion</b> inclut : crise de Grand mal ; le <b>trouble menstruel</b> inclut : menstruation irrégulière, oligoménorrhée ; l'<b>œdème</b> inclut : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet.</p> <p><u>Effets indésirables observés avec les formulations à base de palipéridone</u></p> <p>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, les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation de produits à base de palipéridone et peuvent être attendus avec RISPERDAL.</p> <p><b>Affections cardiaques</b> : Syndrome de tachycardie en posture orthostatique</p> <p><b>Effets de classe</b></p> <p>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 allongent l'intervalle QT incluent arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite, arrêt cardiaque et torsade de pointes.</p> <p><u>Thromboembolie veineuse</u></p> <p>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 indéterminée).</p> <p><u>Prise de poids</u></p> <p>Les pourcentages de patients adultes schizophrènes traités par RISPERDAL et placebo et atteignant le critère de prise de poids <math>\geq 7\%</math> ont été comparés dans une analyse poolée d'essais contrôlés <i>versus</i> placebo d'une durée de 6 à 8 semaines, montrant une incidence significativement plus élevée de prise de poids dans le groupe RISPERDAL (18 %) comparé au placebo (9 %). Dans un pool d'études cliniques contrôlées <i>versus</i> placebo d'une durée de 3 semaines chez des adultes présentant un accès maniaque aigu, l'incidence de prise de poids <math>\geq 7\%</math> en fin d'étude était comparable dans les groupes RISPERDAL (2,5 %) et placebo (2,4 %), et était légèrement supérieure dans le groupe contrôle actif (3,5 %).</p> <p>Dans une population d'enfants et d'adolescents présentant des troubles des conduites et d'autres troubles de comportement perturbateur, dans les études à long terme, la prise de poids était en moyenne de 7,3 kg après 12 mois de traitement. Le gain de poids attendu pour</p>

<b>Ancien RCP</b>	<b>Nouvel RCP</b>
	<p>des enfants normaux de 5-12 ans est de 3 à 5 kg par an. Entre 12-16 ans, une prise de poids de l'ordre de 3 à 5 kg par an est maintenue chez les filles, alors que les garçons prennent environ 5 kg par an.</p> <p><u>Information complémentaire sur des populations particulières</u></p> <p>Les effets indésirables qui ont été rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients âgés déments ou chez les patients pédiatriques que dans la population adulte sont décrits ci-dessous :</p> <p><u>Patients âgés déments</u></p> <p>Les accidents ischémiques transitoires et les accidents vasculaires cérébraux sont des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques avec une fréquence respective de 1,4 % et 1,5 %, chez les patients âgés déments. Les effets indésirables suivants ont également été rapportés avec une fréquence ≥ 5% chez les patients âgés déments et avec une fréquence au moins double de la fréquence observée dans d'autres populations adultes : infection urinaire, œdème périphérique, léthargie, et toux.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>En règle générale, on peut présumer que les effets indésirables chez les enfants soient de nature similaire à ceux observés chez les adultes.</p> <p>Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence ≥ 5 % chez les patients pédiatriques (5 à 17 ans) et avec une fréquence au moins double de la fréquence observée dans les essais cliniques réalisés chez des adultes : somnolence/sédation, fatigue, céphalée, augmentation de l'appétit, vomissement, infections respiratoires hautes, congestion nasale, douleurs abdominales, sensation de vertige, toux, pyrexie, tremblement, diarrhée, et énurésie. L'effet d'un traitement au long terme par la rispéridone sur la maturation sexuelle et la taille n'a pas été adéquatement étudié (voir rubrique 4.4, sous-rubrique « Population pédiatrique »).</p> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b></p> <p>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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p>
<b>5.1 propriétés pharmacodynamiques</b>	
<p>[...] <b>Effets pharmacodynamiques</b></p> <p><u>Schizophrénie</u></p> <p>[...] Dans une étude de 6 semaines, contrôlée <i>versus</i> placebo comprenant une adaptation posologique jusqu'à des doses de 10 mg/jour administrées 2 fois par jour, la rispéridone était supérieure au placebo sur le score total à la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Dans une étude de 8 semaines, contrôlée <i>versus</i> placebo portant sur 4 doses fixes de rispéridone (2, 6, 10 et 16 mg/jour, administrées 2 fois par jour), les 4 groupes rispéridone ont été supérieurs au placebo sur le score total de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Dans une étude de 8 semaines, comparant 5 doses fixes de rispéridone (1, 4, 8, 12 et 16 mg/jour, administrées 2 fois par jour), les groupes rispéridone 4, 8 et 16 mg/jour étaient supérieurs au groupe rispéridone 1 mg/jour sur le score total PANSS. Dans une étude de 4 semaines</p>	<p>[...] <b>Effets pharmacodynamiques</b></p> <p><b>Efficacité clinique</b></p> <p><u>Schizophrénie</u></p> <p>[...] Dans une étude de 6 semaines, contrôlée <i>versus</i> placebo comprenant une adaptation posologique jusqu'à des doses de 10 mg/j administrées en 2 fois, la rispéridone était supérieure au placebo sur le score total à la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Dans une étude de 8 semaines, contrôlée <i>versus</i> placebo portant sur 4 doses fixes de rispéridone (2, 6, 10 et 16 mg/j, administrées en 2 fois), les 4 groupes rispéridone ont été supérieurs au placebo sur le score total de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Dans une étude de 8 semaines, comparant 5 doses fixes de rispéridone (1, 4, 8, 12 et 16 mg/j, administrées en 2 fois), les groupes rispéridone 4, 8 et 16 mg/j étaient supérieurs au groupe rispéridone 1 mg/j sur le score total PANSS. Dans une étude de 4 semaines contrôlée <i>versus</i> placebo</p>



<b>Ancien RCP</b>	<b>Nouvel RCP</b>
<p>antipsychotique active de 60 % ont été observées chez le patient insuffisant rénal. Les concentrations plasmatiques de rispéridone sont inchangées chez le patient insuffisant hépatique, mais la fraction libre moyenne de la rispéridone dans le plasma est augmentée d'environ 35 %.</p> <p>[...]</p>	<p>de la fonction rénale, la clairance de la fraction active était d'environ 48% de la clairance des jeunes adultes sains. 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 inchangées chez le patient insuffisant hépatique, 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. [...]</p>
<b>5.3 Données de sécurité précliniques</b>	
<p>[...]</p> <p>La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en terme de risque pour l'espèce humaine est inconnue. [...]</p>	<p>[...]. Dans une étude de toxicité chez de jeunes rats, 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, la maturation sexuelle a été retardée. D'après l'ASC, la croissance des os longs chez les chiens n'a pas été affectée lors d'une exposition 3,6 fois supérieure à la dose 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 humaine maximale utilisée chez l'adolescent. [...]</p> <p>La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en termes de risque pour l'espèce humaine est inconnue. [...]</p>

## GAMME RISPERDALCONSTA

<i>Ancien RCP</i>	<i>Nouvel RCP</i>
<b>2. Composition qualitative et Quantitative</b>	
[...]	[...]
[...]	1 ml de suspension reconstituée contient 12,5/18,75/25 mg de rispéridone. Excipients à effet notoire : 1 ml de suspension reconstituée contient 3 mg de sodium. [...]
<b>3. Forme pharmaceutique</b>	
Flacon de poudre pour suspension injectable. Poudre libre blanche à sensiblement blanche. [...]	Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. Flacon de poudre : poudre fluide blanche à blanc cassé. [...]
<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b>	
[...] <b>Usage pédiatrique</b> RISPERDALCONSTA L.P. n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en l'absence de données de sécurité d'emploi et d'efficacité <b>Mode d'administration</b> [...]. Pour une administration dans le muscle fessier, utiliser l'aiguille de 50 mm en alternant les injections entre les deux muscles fessiers. Ne pas administrer par voie intraveineuse (voir rubriques 4.4 et 6.6). <del>Pour les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination de RISPERDALCONSTA L.P., voir rubrique 6.6.</del>	[...] <b>Population pédiatrique</b> La sécurité et l'efficacité de RISPERDALCONSTA L.P. chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. <b>Mode d'administration</b> [...]. Pour une administration dans le muscle fessier, utiliser l'aiguille de 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 de reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.
<b>4.3 Contre-indications</b>	
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. [...] <b>Patients âgés déments</b> [...]. <u>Mortalité globale</u>  Des patients âgés déments traités par des antipsychotiques atypiques ont présenté une augmentation de la mortalité comparativement au placebo <del> dans une méta-analyse de 47 essais contrôlés réalisés avec des antipsychotiques atypiques, dont RISPERDAL oral.</del> 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'odds ratio (Intervalle de confiance exact à 95 %) était de 1,21 (0,7 ; 2,1). L'âge moyen (extrêmes) des patients qui <del> sont </del> décédés était de 86 ans (extrêmes 67-100 ans).  <u>Utilisation concomitante de furosémide</u> Dans <del> des </del> essais contrôlés versus placebo réalisés avec RISPERDAL oral chez des patients	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. [...] <b>Patient âgé dément</b> [...] RISPERDALCONSTA L.P. n'est pas autorisé dans le traitement des troubles comportementaux liés à la démence. <b>Augmentation de la mortalité chez les personnes âgées démentes</b> 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 comparée à 3,1 % pour les patients traités par placebo. L'odds ratio (intervalle de confiance exact à 95 %) était de 1,21 (0,7 ; 2,1). L'âge moyen (extrêmes) des patients 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 celles non traitées. 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.  <u>Utilisation concomitante avec le furosémide</u>

<b>Ancien RCP</b>	<b>Nouvel RCP</b>
<p>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). [...]</p>	<p>Dans les 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). [...]</p>
<p><b>Événements indésirables cérébrovasculaires</b>  <del>Dans des essais contrôlés versus placebo réalisés chez des patients âgés déments, une incidence statistiquement plus élevée (environ 3 fois supérieure) des événements indésirables cérébrovasculaires, tels que des accidents vasculaires cérébraux (dont des décès) et des accidents ischémiques transitoires a été observée chez des patients traités par la rispéridone comparativement aux patients recevant du placebo (âge moyen 85 ans ; extrêmes 73 – 97 ans). L'analyse des données poolées de six essais contrôlés versus placebo menés principalement chez des patients âgés (&gt; 65 ans) déments montre que les accidents cérébrovasculaires (graves et non graves, combinés) sont survenus chez 3,3 % (33/1009) 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. RISPERDALCONSTA L.P. doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.</del></p>	<p><b>Evènements indésirables cérébrovasculaires</b>  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 a été observé. L'analyse des données poolées de six essais contrôlés versus placebo menés avec RISPERDAL principalement chez des patients âgés (&gt;65 ans) déments montre que les accidents cérébrovasculaires (graves et non graves, combinés) sont survenus chez 3,3% (33/1009) des patients traités par la rispéridone et chez 1,2% (8/712) des patients traités par placebo.</p> <p>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. RISPERDALCONSTA L.P. doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risques d'accident vasculaire cérébral.</p>
<p><b>Hypotension orthostatique</b>  [...] 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 RISPERDALCONSTA L.P. doit être évalué lorsqu'une hypotension orthostatique cliniquement significative persiste.</p>	<p><b>Hypotension orthostatique</b>  [...] La rispéridone doit être utilisée avec précaution 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 bénéfice/risque de la poursuite du traitement par RISPERDALCONSTA L.P. doit être évalué lorsqu'une hypotension orthostatique cliniquement significative persiste.</p> <p><b>Leucopénie, neutropénie et agranulocytose</b>  Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques, dont RISPERDALCONSTA L.P.. Une agranulocytose a été très rarement rapportée (&lt; 1/10 000 patients) lors de la surveillance après commercialisation. Les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs d'une 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 RISPERDALCONSTA L.P. 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 afin de dépister une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et traités rapidement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue de neutrophiles &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/L) doivent arrêter RISPERDALCONSTA L.P. et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement.</p>
<p><b>Dyskinésie tardive/Symptômes extrapyramidaux (DT/SEP)</b>  Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes dopaminergiques ont été</p>	<p><b>Dyskinésie tardive/Symptômes extrapyramidaux (DT/SEP)</b>  Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes dopaminergiques ont été</p>

<b>Ancien RCP</b>	<b>Nouvel RCP</b>
<p>associés à l'induction de dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements <del>anormaux</del> involontaires, prédominant au niveau de la langue et/ou du visage. [...]</p>	<p>associés à l'induction de dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements <b>rythmiques</b> involontaires, prédominant au niveau de la langue et/ou du visage. [...]</p>
<p><b>Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)</b> [...]. Dans ce cas, tous les antipsychotiques, dont RISPERDALCONSTA L.P., doivent être arrêtés.</p>	<p><b>Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)</b> [...]. <b>En cas de survenue</b>, tous les antipsychotiques, dont RISPERDALCONSTA L.P., doivent être arrêtés.</p>
<p><b>Maladie de Parkinson et démence à Corps de Lewy</b> Les prescripteurs doivent évaluer le rapport risque/bénéfice lors de la prescription d'antipsychotiques, dont RISPERDALCONSTA L.P., chez des patients présentant une maladie de Parkinson ou une démence à Corps de Lewy. La maladie de Parkinson peut s'aggraver sous rispéridone. [...]</p>	<p><b>Maladie de Parkinson et démence à Corps de Lewy</b> Les prescripteurs doivent évaluer le rapport risque/bénéfice lors de la prescription d'antipsychotiques, dont RISPERDALCONSTA L.P., chez des patients présentant une <b>Maladie de Parkinson</b> ou une <b>Démence à Corps de Lewy</b>. La <b>Maladie de Parkinson</b> peut s'aggraver sous rispéridone. [...]</p>
<p><b>Hyperglycémie</b> <del>Une hyperglycémie ou une exacerbation d'un diabète pré-existant ont été rapportés dans de très rares cas au cours de traitement par RISPERDALCONSTA L.P.. Un suivi clinique adéquat est recommandé chez les patients diabétiques et chez les patients présentant des facteurs de risque de développement d'un diabète sucré.</del></p>	<p><b>Hyperglycémie et diabète</b> Hyperglycémie, diabète et exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés au cours du traitement par RISPERDALCONSTA L.P. Dans certains cas, une prise de poids antérieure a été rapportée, ce qui peut 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 symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques, y compris RISPERDALCONSTA L.P. Une surveillance régulière doit être effectuée afin de détecter une aggravation de la glycémie chez les patients diabétiques.</p>
<p><b>Hyperprolactinémie</b></p>	<p><b>Prise de poids</b> Une prise de poids cliniquement significative a été rapportée avec l'utilisation de RISPERDALCONSTA L.P. Le poids doit être contrôlé régulièrement.</p> <p><b>Hyperprolactinémie</b> L'hyperprolactinémie est un effet indésirable fréquent du traitement par RISPERDALCONSTA L.P.. 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, troubles de la fertilité, diminution de la libido, dysfonctionnement érectile, galactorrhée).</p>
<p>Les études sur cultures de tissus suggèrent que la croissance cellulaire <del>peut être stimulée</del> par la prolactine dans les tumeurs du sein chez l'Homme. [...]</p>	<p>Les études sur cultures de tissus suggèrent que la croissance cellulaire dans les tumeurs du sein chez l'Homme <b>peut être stimulée</b> par la prolactine. [...]</p>
<p><b>Priapisme</b> Un priapisme peut survenir au cours du traitement par RISPERDALCONSTA L.P. du fait de ses propriétés <del>α</del>-adrénergiques bloquantes. [...]</p>	<p><b>Priapisme</b> Un priapisme peut survenir au cours du traitement par RISPERDALCONSTA L.P. du fait de ses propriétés <b>alpha</b>-adrénergiques bloquantes. [...]</p>
<p><b>Prise de poids</b> <del>Comme pour tous les antipsychotiques, les patients doivent être informés du risque de prise de poids. Le poids doit être évalué régulièrement.</del> [...]</p>	<p><b>Thromboembolie veineuse</b> 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 RISPERDALCONSTA L.P. et des mesures préventives doivent être mises en</p>

Ancien RCP	Nouvel RCP
	<p>œuvre.</p> <p><b>Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire</b>  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 RISPERDALCONSTA L.P. (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.</p> <p><b>Effet antiémétique</b>  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 les symptômes de surdosage de certains médicaments ou certaines situations cliniques telles qu'une occlusion intestinale, un syndrome de Reye et une tumeur cérébrale. [...]</p>
<b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b>	
<p><del>Les études d'interactions ont été réalisées avec RISPERDAL oral.</del></p> <p>Comme pour d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsque la rispéridone est prescrite avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, <del>par exemple les antiarythmiques de Classe Ia (par exemple, quinidine, disopyramide, procainamide), les antiarythmiques de Classe III (par exemple, amiodarone, sotalol), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), les antidépresseurs tétracycliques (maprotiline), certains antihistaminiques, d'autres antipsychotiques, certains antipaludéens (chinine et méfloquine), et certains médicaments entraînant des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), une bradycardie, ou ceux qui inhibent le métabolisme de la rispéridone. Cette liste est indicative et non exhaustive.</del></p> <p><b>Effet de RISPERDALCONSTA L.P. sur d'autres médicaments</b>  [...]</p> <p>RISPERDALCONSTA L.P. peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Lorsque l'association s'avère nécessaire, en particulier <del>aux stades terminaux</del> de la maladie de Parkinson, la dose minimale efficace de chaque traitement doit être prescrite.</p> <p>Une hypotension cliniquement significative a été observée après commercialisation lors de</p>	<p>Les interactions de RISPERDALCONSTA L.P. en co-administration avec d'autres médicaments n'ont pas été systématiquement évaluées. Les données d'interaction médicamenteuse mentionnées dans cette rubrique reposent sur des études avec RISPERDAL oral.</p> <p><b>Interactions pharmacodynamiques</b>  <b>Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT</b>  Comme pour d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lorsque la rispéridone est prescrite avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, <b>tels que</b> les antiarythmiques (par exemple, quinidine, disopyramide, procainamide, <b>propafénone</b>, amiodarone, sotalol), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), les antidépresseurs tétracycliques (maprotiline), certains antihistaminiques, d'autres antipsychotiques, certains antipaludéens (<b>quinine</b> et méfloquine), et certains médicaments entraînant des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), une bradycardie, ou ceux qui inhibent le métabolisme de la rispéridone. Cette liste est indicative et non exhaustive.</p> <p><b>Médicaments agissant au niveau central et alcool</b>  [...]</p> <p><b>Lévodopa et agonistes de la dopamine</b>  RISPERDALCONSTA L.P. peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Lorsque l'association s'avère nécessaire, en particulier <b>au stade terminal</b> de la maladie de Parkinson, la dose minimale efficace de chaque traitement doit être prescrite.</p> <p><b>Médicaments avec effet hypotenseur</b>  Une hypotension cliniquement significative a été observée après commercialisation lors de</p>

<b>Ancien RCP</b>	<b>Nouvel RCP</b>
<p>l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement anti-hypertenseur.</p> <p>RISPERDAL n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lithium, du valproate, de la digoxine ou du topiramate.</p> <p><b>Effets potentiels d'autres médicaments sur RISPERDALCONSTA L.P.</b></p> <p>Une diminution des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone a été observée avec la carbamazépine. Des effets similaires peuvent être observés par exemple avec la rifampicine, la phénytoïne et le phénobarbital qui sont aussi des inducteurs du CYP 3A4 hépatique et de la P-glycoprotéine. Lorsque la carbamazépine ou d'autres inducteurs du CYP 3A4 hépatique/P-glycoprotéine (P-gp) sont instaurés ou arrêtés, le prescripteur doit ré-évaluer la posologie de RISPERDALCONSTA L.P..</p> <p>La fluoxétine et la paroxétine, inhibiteurs du CYP 2D6, augmentent les concentrations plasmatiques de rispéridone, mais à un moindre degré celles de la fraction antipsychotique active. D'autres inhibiteurs du CYP 2D6, tels que la quinidine, peuvent modifier les concentrations plasmatiques de la rispéridone de la même façon. Lorsque l'administration concomitante de fluoxétine ou de paroxétine est instaurée ou arrêtée, le prescripteur doit ré-évaluer la posologie de RISPERDALCONSTA L.P..</p> <p>Le vérapamil, un inhibiteur du CYP 3A4 et la P-gp, augmente les concentrations plasmatiques de rispéridone.</p> <p>La galantamine et le donépézil ne montrent pas d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.</p> <p>Les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, et certains bêta-bloquants peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active. L'amitriptyline ne modifie pas la pharmacocinétique de la rispéridone ou de la fraction antipsychotique active. La cimétidine et la ranitidine augmentent la biodisponibilité de la rispéridone, mais seulement de façon marginale celle de la fraction antipsychotique active. L'érythromycine, un inhibiteur du CYP 3A4, ne modifie pas la pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.</p> <p><a href="#">Voir rubrique 4.4</a> sur l'augmentation de la mortalité chez le patient âgé dément recevant de façon concomitante du furosémide.</p>	<p>l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement anti-hypertenseur.</p> <p><b>Interactions pharmacocinétiques</b></p> <p>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 influencer sur la pharmacocinétique de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.</p> <p><b>Inhibiteurs puissants du CYP2D6</b></p> <p>La co-administration de RISPERDALCONSTA L.P. 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 la concentration 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 RISPERDALCONSTA L.P. 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.</p> <p><b>Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp</b></p> <p>La co-administration de RISPERDALCONSTA L.P. avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peuvent augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Le médecin doit réévaluer la posologie de RISPERDAL 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.</p> <p><b>Inducteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp</b></p> <p>La co-administration de RISPERDALCONSTA L.P. 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 RISPERDALCONSTA L.P. 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.</p> <p><b>Médicaments fortement liés aux protéines</b></p> <p>Lorsque RISPERDALCONSTA L.P. 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.</p> <p><b>Population pédiatrique</b></p>

Ancien RCP	Nouvel RCP
	<p>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.</p> <p><b>Exemples</b></p> <p>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 :</p> <p><i>Effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique de la rispéridone</i></p> <p><b>Antibiotiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• La rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, a diminué les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active.</li> </ul> <p><b>Anticholinestérasiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le donépézil et la galantamine, substrats à la fois des CYP2D6 et CYP3A4, ne montrent pas d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction antipsychotique active.</li> </ul> <p><b>Antiépileptiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, diminue les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. 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.</li> <li>• Le topiramate réduisait modestement la biodisponibilité de la rispéridone, mais pas celle de la fraction antipsychotique active. Cette interaction n'est donc probablement pas cliniquement significative.</li> </ul> <p><b>Antifongiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, à la dose de 200 mg/jour augmente les concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active d'environ 70 %, à des doses de rispéridone de 2 à 8 mg/jour.</li> <li>• Le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp, à la dose de 200 mg/jour augmentait les concentrations plasmatiques de la rispéridone et diminuait les concentrations plasmatiques de 9-hydroxyrispéridone.</li> </ul> <p><b>Antipsychotiques :</b></p> <p>Les phénothiazines peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active.</p> <p><b>Antiviraux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p><b>Bêtabloquants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Certains bêtabloquants peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de</li> </ul>

Ancien RCP	Nouvel RCP
	<p>rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active.</p> <p>Inhibiteurs des canaux calciques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul> <p>Médicaments gastro-intestinaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antagonistes des récepteurs H2 : la cimétidine et la ranitidine, deux faibles inhibiteurs du CYP2D6 et CYP3A4, augmentaient la biodisponibilité de la rispéridone, mais seulement marginalement celle de la fraction antipsychotique active.</li> </ul> <p>ISRS et les antidépresseurs tricycliques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> </ul> <p><u>Effet de la rispéridone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments</u></p> <p>Antiépileptiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du valproate ou du topiramate.</li> </ul> <p>Antipsychotiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>L'aripiprazole, substrat du CYP2D6 et CYP3A4 : la rispéridone en comprimés ou injectable n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique de la somme d'aripiprazole et son métabolite actif, le déhydroaripiprazole.</li> </ul> <p>Glucosides digitaliques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine.</li> </ul> <p>Lithium :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La rispéridone n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du lithium.</li> </ul> <p><u>Utilisation concomitante de rispéridone et de furosémide</u></p> <p>Voir la rubrique 4.4 sur l'augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence recevant de façon concomitante du furosémide.</p>

Ancien RCP	Nouvel RCP																					
<b>4.6 Grossesse et allaitement</b>																						
<p><u>Grossesse</u></p> <p>Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la rispéridone pendant la grossesse. Dans les données après commercialisation, des symptômes extrapyramidaux réversibles ont été observés chez le nouveau-né après utilisation de rispéridone au cours du dernier trimestre de la grossesse. En conséquence, les nouveau-nés doivent faire l'objet d'un suivi attentif. 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. En conséquence, RISPERDALCONSTA L.P. ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité manifeste.</p> <p>[...]</p>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la rispéridone pendant la grossesse. La rispéridone n'a pas montré d'effets tératogènes au cours des études effectuées chez l'animal mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.</p> <p>Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont RISPERDALCONSTA L.P.) 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, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés. RISPERDALCONSTA L.P. ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si manifestement nécessaire.</p> <p>[...]</p> <p><u>Fertilité</u></p> <p>Comme avec d'autres médicaments antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2, RISPERDALCONSTA L.P. augmente le taux de prolactine. L'hyperprolactinémie peut inhiber la GnRH hypothalamique, entraînant 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.</p> <p>Aucun effet pertinent n'a été observé dans les études non cliniques.</p>																					
<b>4.8 Effets indésirables</b>																						
<p>Les effets indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés (fréquence <math>\geq 1/10</math>) sont : insomnie, anxiété, céphalées, infections des voies respiratoires hautes, parkinsonisme, dépression et akathisie. 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 EIs suivants sont tous les EIs rapportés au cours des essais cliniques et après commercialisation. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math> à <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10000</math> à <math>&lt; 1/1000</math>), et très rare (<math>&lt; 1/10000</math>), et inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles des essais cliniques).</p> <p>Au sein de chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p>	<p>Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (fréquence <math>\geq 1/10</math>) sont : insomnie, anxiété, céphalées, infections des voies respiratoires hautes, parkinsonisme et dépression. Les effets indésirables apparus dose-dépendants incluaient le parkinsonisme et l'akathisie.</p> <p>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 indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles). Des cas isolés ont nécessité une intervention chirurgicale. Les EI suivants sont tous les EI rapportés avec la rispéridone au cours des essais cliniques et après commercialisation par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques RISPERDALCONSTA L.P.. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>) et très rare (<math>&lt; 1/10000</math>).</p> <p>Au sein de chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p>																					
<p style="text-align: center;">Événements indésirables par système organe et fréquence</p> <table border="1" data-bbox="91 1228 1111 1418"> <thead> <tr> <th data-bbox="91 1228 336 1260"><u>Investigations</u></th> <th data-bbox="336 1228 1111 1260"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="91 1260 336 1340">Fréquent</td> <td data-bbox="336 1260 1111 1340">Électrocardiogramme anormal, Augmentation de la prolactinémie<sup>a</sup>, augmentation de la glycémie, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation des transaminases, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, prise de poids, perte de poids</td> </tr> <tr> <td data-bbox="91 1340 336 1418">Peu fréquent</td> <td data-bbox="336 1340 1111 1418">Allongement du QT sur l'électrocardiogramme</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Affections cardiaques</u></p>	<u>Investigations</u>		Fréquent	Électrocardiogramme anormal, Augmentation de la prolactinémie <sup>a</sup> , augmentation de la glycémie, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation des transaminases, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, prise de poids, perte de poids	Peu fréquent	Allongement du QT sur l'électrocardiogramme	<table border="1" data-bbox="1111 1260 2125 1418"> <thead> <tr> <th colspan="5" data-bbox="1111 1260 2125 1308" style="text-align: center;">Effet indésirable Fréquence</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1111 1308 1422 1418" style="text-align: center;">Très fréquent</th> <th data-bbox="1422 1308 1624 1418" style="text-align: center;">Fréquent</th> <th data-bbox="1624 1308 1870 1418" style="text-align: center;">Peu fréquent</th> <th data-bbox="1870 1308 2027 1418" style="text-align: center;">Rare</th> <th data-bbox="2027 1308 2125 1418" style="text-align: center;">Très rare</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Effet indésirable Fréquence					Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare					
<u>Investigations</u>																						
Fréquent	Électrocardiogramme anormal, Augmentation de la prolactinémie <sup>a</sup> , augmentation de la glycémie, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation des transaminases, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, prise de poids, perte de poids																					
Peu fréquent	Allongement du QT sur l'électrocardiogramme																					
Effet indésirable Fréquence																						
Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare																		



<b>Ancien RCP</b>		<b>Nouvel RCP</b>							
Peu fréquent	Douleur à l'injection	<b>Affections du système nerveux</b>	parkinsonisme <sup>d</sup> , céphalée	sédation/somnolence, akathisie <sup>d</sup> , dystonie <sup>d</sup> , sensation vertigineuse, dyskinésie <sup>d</sup> , tremblement	dyskinésie tardive, accident cérébrovasculaire, perte de conscience, convulsion <sup>d</sup> , syncope, hyperactivité psychomotrice, trouble de l'équilibre, coordination anormale, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie	syndrome malin des neuroleptiques, troubles cérébrovasculaires, non réponse aux stimuli, diminution du niveau de conscience <sup>c</sup> , coma diabétique <sup>c</sup> , titubation céphalique			
<b>Affections vasculaires</b>			<b>Affections oculaires</b>	vision trouble	conjonctivite, sécheresse oculaire, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire	occlusion de l'artère rétinienne, glaucome, trouble du mouvement oculaire, révulsion oculaire, photophobie, croûtes au bord de la paupière, syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire) <sup>c</sup>			
Fréquent	Hypertension, hypotension			<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		vertige, acouphènes, douleur auriculaire			
Peu fréquent	Hypotension orthostatique				<b>Affections cardiaques</b>	tachycardie	fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, électrocardiogramme anormal, palpitations	arythmie sinusale	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>									
Fréquent	Fièvre, oedème périphérique, douleur thoracique, fatigue, douleur, douleur au site d'injection, asthénie, syndrome grippal								
Peu fréquent	Induration au site d'injection, induration, réaction au site d'injection, gêne thoracique, lenteur, sentiment d'anormalité								
Rare	Hypothermie								
<b>Affections du système immunitaire</b>									
Peu fréquent	Hypersensibilité								
Inconnu	Réaction anaphylactique								
<b>Affections hépatobiliaires</b>									
Rare	Ictère								
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>									
Fréquent	Aménorrhée, dysfonctionnement érectile, galactorrhée								
Peu fréquent	Dysfonctionnement sexuel, gynécomastie								
Inconnu	Priapisme								
<b>Affections psychiatriques</b>									
Très fréquent	Dépression, insomnie, anxiété								
Fréquent	Agitation, troubles du sommeil								
Peu fréquent	Manie, diminution de la libido, nervosité								
<sup>a</sup> L'hyperprolactinémie peut dans certains cas induire une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une galactorrhée. <sup>b</sup> Un trouble extrapyramidal peut survenir : Parkinsonisme (hypersécrétion salivaire, raideur musculosquelettique, parkinsonisme, salivation, (phénomène de) roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, expression figée du visage, contracture musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne, et réflexe palpébral anormal), akathisie (akathisie, agitation, hyperkinésie, et syndrome des jambes sans repos), tremblement, dyskinésie (dyskinésie, contraction musculaire, choréathétose, athétose, et myoclonie), dystonie. Dystonie inclut dystonie, spasmes musculaires, 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. Tremblement inclut tremblement et tremblement parkinsonien de repos. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes est inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.									
La liste suivante correspond aux autres effets indésirables (EIs) associés à la rispéridone qui ont été identifiés comme EIs au cours des essais cliniques réalisées avec la formulation orale de rispéridone (RISPERDAL) mais qui n'ont pas été considérés comme des EIs dans les essais cliniques réalisés avec RISPERDALCONSTA L.P..									
Autres événements indésirables rapportés avec RISPERDAL oral mais non rapportés avec RISPERDALCONSTA L.P. par système organe									
<b>Investigations</b>									
• Augmentation de la température corporelle, augmentation du nombre des éosinophiles, diminution du nombre des globules blancs, diminution de l'hémoglobine,									

Ancien RCP	Nouvel RCP				
<p>augmentation de la créatine phosphokinase sérique, diminution de la température corporelle</p> <p><b>Infections et infestations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angine, cellulite, otite moyenne, infection oculaire, acarodermatite, infection des voies respiratoires, onychomycose, otite moyenne chronique</li> </ul> <p><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulocytopénie</li> </ul> <p><b>Affections du système immunitaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité au produit</li> </ul> <p><b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexie, polydyspie</li> </ul> <p><b>Affections psychiatriques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etat confusionnel, léthargie, anorgasmie, émoussement de l'affect</li> </ul> <p><b>Affections du système nerveux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de réponse aux stimuli, perte de conscience, syndrome malin des neuroleptiques, coma diabétique, accident cérébrovasculaire, diminution de l'état de conscience, ischémie cérébrale, trouble cérébrovasculaire, accident vasculaire ischémique transitoire, dysarthrie, trouble de l'attention, trouble de l'équilibre, trouble de l'élocution, coordination anormale, trouble de la motricité</li> </ul> <p><b>Affections oculaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperémie oculaire, écoulement oculaire, gonflement oculaire, sécheresse oculaire, larmoiement accru, photophobie, diminution de l'acuité visuelle, révulsion oculaire, glaucome</li> </ul> <p><b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acouphènes</li> </ul> <p><b>Troubles vasculaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bouffées vaso-motrices</li> </ul> <p><b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sifflement, pneumonie d'inhalation, congestion pulmonaire, troubles respiratoires, râles, épistaxis, obstruction des voies respiratoires, hyperventilation, dysphonie</li> </ul> <p><b>Affections gastro-intestinales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysphagie, incontinence fécale, fécalome, gonflement des lèvres, chéilite</li> </ul> <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésion cutanée, troubles cutanés, décoloration cutanée, dermatite séborrhéique, hyperkératose, pellicules, érythème</li> </ul> <p><b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rhabdomyolyse, gonflement articulaire, posture anormale, raideur articulaire</li> </ul> <p><b>Troubles du rein et des voies urinaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enurésie, dysurie, pollakiurie</li> </ul> <p><b>Affections des organes de reproduction et du sein</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles de l'éjaculation, écoulement vaginal, troubles menstruels</li> </ul>	<p><b>Affections vasculaires</b></p>		<p>hypotension, hypertension</p>	<p>hypotension orthostatique</p>	<p>embolie pulmonaire, thrombose veineuse, bouffée de chaleur</p>
	<p><b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b></p>		<p>dyspnée, douleur pharyngolaryngée, toux, congestion nasale</p>	<p>hyperventilation, encombrement des voies respiratoires, sifflements, épistaxis</p>	<p>syndrome d'apnées du sommeil, pneumonie d'aspiration, congestion pulmonaire, râles, dysphonie, trouble respiratoire</p>
	<p><b>Affections gastro-intestinales</b></p>		<p>douleur abdominale, gêne abdominale, vomissements, nausée, constipation, gastro-entérite, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire</p>	<p>incontinence fécale, dysphagie, flatulence</p>	<p>pancréatite, occlusion intestinale, gonflement de la langue, fécalome, chéilite</p> <p>iléus</p>
	<p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b></p>		<p>rash</p>	<p>prurit, alopecie, eczéma, sécheresse cutanée, érythème, décoloration de la peau, acné, dermatite séborrhéique</p>	<p>toxidermie, urticaire, hyperkératose, pellicules, affection cutanée, lésion cutanée</p> <p>angioedème</p>
	<p><b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b></p>		<p>spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie</p>	<p>augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, raideur articulaire, enflure des articulations, faiblesse musculaire, douleur cervicale</p>	<p>rhabdomyolyse, posture anormale</p>
	<p><b>Affections du rein et des voies urinaires</b></p>		<p>incontinence urinaire</p>	<p>pollakiurie, rétention urinaire, dysurie</p>	

Ancien RCP	Nouvel RCP				
<p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Œdème généralisé, œdème de la face, altération de la marche, soif, frissons, froideur périphérique, syndrome de sevrage</li> </ul>	<p><b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b></p>				<p>syndrome de sevrage médicamenteux néonatal<sup>a</sup></p>
	<p><b>Affections des organes de reproduction et du sein</b></p>	<p>dysfonctionnement érectile, aménorrhée, galactorrhée</p>	<p>trouble de l'éjaculation, menstruation retardée, trouble menstruel<sup>d</sup>, gynécomastie, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire, gêne mammaire, écoulement vaginal</p>	<p>priapisme<sup>c</sup>, engorgement mammaire<sup>c</sup>, accroissement mammaire, écoulement mammaire</p>	
	<p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b></p>	<p>œdème<sup>d</sup>, pyrexie, douleur thoracique, asthénie, fatigue, douleur, réaction au site d'injection</p>	<p>œdème de la face, frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, gêne thoracique, malaise, sensation anormale, induration<sup>c</sup></p>	<p>hypothermie, diminution de la température corporelle, froideur des extrémités, syndrome de sevrage médicamenteux, gêne</p>	
	<p><b>Affections hépatobiliaires</b></p>	<p>augmentation des transaminases, augmentation des gamma-glutamyltransférases</p>	<p>augmentation des enzymes hépatiques</p>	<p>jaunisse</p>	
	<p><b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b></p>	<p>chute</p>	<p>douleur liée aux procédures</p>		
<p><sup>a</sup> Une hyperprolactinémie peut dans certains cas conduire à une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une anovulation, une galactorrhée, des troubles de la fertilité, une diminution de la libido, un dysfonctionnement érectile.</p> <p><sup>b</sup> 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.</p> <p><sup>c</sup> Non observé lors des études cliniques RISPERDALCONSTA L.P. mais observé dans l'environnement post commercialisation avec la rispéridone.</p> <p><sup>d</sup> Le trouble extrapyramidal peut inclure : <b>Parkinsonisme</b> (hypersécrétion salivaire, rigidité musculo-squelettique, parkinsonisme, salivation, phénomène de la roue dentée, bradykinésie,</p>					

Ancien RCP	Nouvel RCP
<p><b>Effets de classe</b> [...] Les autres effets cardiaques de classe rapportés avec les antipsychotiques qui <del>prolongent</del> l'intervalle QT incluent arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite, arrêt cardiaque et torsades de pointes.</p> <p>[...]</p>	<p>hypokinésie, faciès figé, secousse musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne et réflexe palpébral anormal, tremblement parkinsonien de repos), <b>akathisie</b> (akathisie, impatiences, hyperkinésie, et syndrome des jambes sans repos), tremblement, <b>dyskinésie</b> (dyskinésie, secousse musculaire, choréoathétose, athétose, et myoclonie), dystonie. La <b>dystonie</b> 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. L'<b>insomnie</b> inclut : insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit. La <b>convulsion</b> inclut : crise de Grand mal ; le <b>trouble menstruel</b> inclut : menstruation irrégulière, oligoménorrhée ; l'<b>œdème</b> inclut : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet.</p> <p><b>Effets indésirables observés avec les formulations à base de palipéridone</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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, les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation de produits à base de palipéridone et peuvent être attendus avec RISPERDAL.</li> <li>• <b>Affections cardiaques</b> : Syndrome de tachycardie en posture orthostatique</li> </ul> <p><b>Réaction anaphylactique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De rares cas de réaction anaphylactique après l'injection de RISPERDALCONSTA L.P. ont été rapportés après commercialisation chez les patients qui ont déjà tolérés la rispéridone par voie orale.</li> </ul> <p><b>Effets de classe</b> [...] Les autres effets cardiaques de classe rapportés avec les antipsychotiques qui <b>allongent</b> l'intervalle QT incluent arythmie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, mort subite, arrêt cardiaque et torsade de pointes.</p> <p><b>Thromboembolie veineuse</b> 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 indéterminée). [...]</p> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b> 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p>
<b>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</b>	
[...] <b>Sujet âgé, insuffisant hépatique et insuffisant rénal</b>	[...] <b>Sujet âgé, insuffisant hépatique et insuffisant rénal</b>

<b>Ancien RCP</b>	<b>Nouvel RCP</b>
<p>Une étude à dose unique a montré des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active d'environ 43 % plus élevées, une demi-vie 38 % plus longue et une diminution de 30 % de la clairance de la fraction antipsychotique active chez le sujet âgé. <del>Des concentrations plus élevées de la fraction antipsychotique active et une diminution de la clairance de la fraction antipsychotique active d'environ 60 % ont été observées chez le patient insuffisant rénal.</del></p> <p>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 d'environ 35 %.</p> <p>[...]</p>	<p>Une étude pharmacocinétique après administration unique de rispéridone par voie orale a montré des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active d'environ 43% plus élevées, une demi-vie 38% plus longue 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. 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%.</p> <p>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. [...]</p>
<b>5.3 Données de sécurité précliniques</b>	
<p>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 RISPERDALCONSTA L.P. (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, <del>dûs à l'activité pharmacodynamique de la rispéridone</del></p> <p>[...]</p> <p>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. [...]</p>	<p>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 RISPERDALCONSTA L.P. (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, dus 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'ASC, 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. [...]</p> <p>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 termes de risque pour l'homme. [...]</p>
<b>6.1 liste des excipients</b>	
<p><del>Poudre Polymère 7525-DL JN1 [poly-(d,1-lactide-co-glycolide)]</del>  <del>Solvant Acide citrique anhydre, phosphate disodique dihydraté, polysorbate 20, carmellose sodique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.</del></p>	<p>Poudre pour suspension injectable : [poly-(d,1-lactide-co-glycolide)]  Solvant : polysorbate 20, carmellose sodique, phosphate disodique dihydraté, acide citrique anhydre, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.</p>
<b>6.2 Incompatibilités</b>	
<p><del>RISPERDALCONSTA L.P. ne doit pas être mélangé ou dilué à d'autres médicaments ou solutions que le solvant pour administration fourni avec RISPERDALCONSTA L.P..</del></p>	<p>Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.</p>