

#### 4.8. Undesirable effects

Risperdal® and Risperdal® Quicklet® are generally well tolerated and in many instances it has been difficult to differentiate adverse events from symptoms of the underlying disease. Adverse events observed in association with the use of Risperdal® and Risperdal® Quicklet® include:

Common: insomnia, agitation, anxiety, headache.

Less common: somnolence, fatigue, dizziness, impaired concentration, constipation, dyspepsia, nausea/vomiting, abdominal pain, blurred vision, priapism, erectile dysfunction, ejaculatory dysfunction, orgasmic dysfunction, urinary incontinence, rhinitis, rash and other allergic reactions.

Cerebrovascular accidents have been observed during treatment with risperidone (see Section 4.4 Special warnings and Precautions for Use).

The incidence and severity of extrapyramidal symptoms are significantly less than with haloperidol. However, in some cases the following extrapyramidal symptoms may occur: tremor, rigidity, hypersalivation, bradykinesia, akathisia, acute dystonia. If acute in nature, these symptoms are usually mild and are reversible upon dose reduction and/or administration of antiparkinson medication, if necessary. In clinical trials in patients with acute mania risperidone treatment resulted in an incidence of EPS >10%. This is lower than the incidence observed in patients treated with classical neuroleptics.

Occasionally, orthostatic dizziness, hypotension including orthostatic, tachycardia including reflex tachycardia and hypertension have been observed following administration of Risperdal® and Risperdal® Quicklet®.

Risperdal® and Risperdal® Quicklet® can induce a dose-dependent increase in plasma prolactin concentration. Possible associated manifestations are: galactorrhoea, gynaecomastia, disturbances of the menstrual cycle and amenorrhoea.

Weight gain, oedema and increased hepatic enzyme levels have been observed during treatment with Risperdal® and Risperdal® Quicklet®.

A decrease in neutrophil and/or thrombocyte count has been reported.

Hyperglycaemia and exacerbation of pre-existing diabetes have been reported in very rare cases during risperidone treatment.

As with classical neuroleptics, rare cases of the following have been reported in schizophrenic patients: water intoxication with hyponatraemia, either due to polydipsia or to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone; tardive dyskinesia, body temperature dysregulation and seizures.

Sedation has been reported more frequently in children and adolescents than in adults. In general, sedation is mild and transient.

Withdrawal reactions have been reported in association with antipsychotic drugs (see 4.4 Special warnings and special precautions for use).

#### **4.9. Overdose**

In general, reported signs and symptoms have been those resulting from an exaggeration of the drug's known pharmacological effects. These include drowsiness and sedation, tachycardia and hypotension, and extrapyramidal symptoms. In overdose, rare cases of QT-prolongation have been reported. In case of acute overdosage, the possibility of multiple drug involvement should be considered.

Establish and maintain a clear airway, and ensure adequate oxygenation and ventilation. Gastric lavage (after intubation, if the patient is unconscious) and administration of activated charcoal together with a laxative should be considered. Cardiovascular monitoring should commence immediately and should include continuous electrocardiographic monitoring to detect possible arrhythmias.

There is no specific antidote to Risperdal<sup>®</sup> or Risperdal<sup>®</sup> Quicklet<sup>®</sup>. Therefore appropriate supportive measures should be instituted. Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures such as intravenous fluids and/or sympathomimetic agents. In case of severe extrapyramidal symptoms, anticholinergic medication should be administered. Close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

### **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

#### **5.1. Pharmacodynamic properties**

Risperidone is a novel antipsychotic belonging to a new class of antipsychotic agents, the benzisoxazole-derivatives.

Risperidone is a selective monoaminergic antagonist with a high affinity for both serotonergic 5-HT<sub>2</sub> and dopaminergic D<sub>2</sub> receptors. Risperidone binds also to alpha<sub>1</sub>-adrenergic receptors and, with lower affinity, to H<sub>1</sub>-histaminergic and alpha<sub>2</sub>-adrenergic receptors. Risperidone has no affinity for cholinergic receptors. Although risperidone is a potent D<sub>2</sub> antagonist, that is considered to improve the positive symptoms of schizophrenia, it causes less depression of motor activity and induction of catalepsy than classical neuroleptics. Balanced central serotonin and dopamine antagonism may reduce the tendency to cause extrapyramidal side effects, and extend the therapeutic activity to the negative and affective symptoms of schizophrenia.

#### **5.2. Pharmacokinetic properties**

Risperidone is completely absorbed after oral administration, reaching peak plasma concentrations within 1 to 2 hours. Food does not affect the absorption of risperidone from the stomach. The effect of food particles in the mouth on absorption has not been studied.

The most important route of metabolism of risperidone is hydroxylation by cytochrome CYP 2D6 to 9-hydroxy-risperidone which has a similar pharmacological activity to risperidone. This hydroxylation is subject to debrisoquine-type genetic polymorphism but this does not affect the active antipsychotic fraction since this consists of risperidone and its active metabolite 9-hydroxyrisperidone. After oral administration, the elimination half-life of the active antipsychotic fraction is 24 hours.

A single-dose study showed higher active plasma concentrations and a slower elimination of risperidone in the elderly and in patients with renal insufficiency. Risperidone plasma concentrations were normal in patients with liver insufficiency.

Risperdal oro-dispersible tablets and oral solution are bio-equivalent to Risperdal oral tablets.

### 5.3. Preclinical safety data

There are no preclinical data of relevance to the prescriber other than those already provided in other sections of the SPC.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1. List of excipients

**Risperdal® Tablets:** All tablet strengths contain the following excipients.

Lactose  
Maize starch  
Microcrystalline cellulose  
Hypromellose 2910 5 mPa.s  
Magnesium stearate  
Colloidal anhydrous silica  
Sodium lauryl sulphate  
Propylene glycol  
Purified water\*

\* not present in the final product.

In addition, the tablets also contain the following excipients:

0.5 mg

Hypromellose 2910 15 mPa.s  
Titanium dioxide (E171)  
Talc  
Red ferric oxide (E172)

1 mg

Hypromellose 2910 15 mPa.s

2 mg

Hypromellose 2910 15 mPa.s  
Titanium dioxide (E171)  
Talc  
Orange yellow S (E110) aluminium lake

3 mg

Hypromellose 2910 15 mPa.s  
Titanium dioxide (E171)  
Talc  
Quinoline yellow (E104)

4 mg

Hypromellose 2910 15 mPa.s  
Titanium dioxide (E171)  
Talc  
Quinoline yellow (E104)  
Indigotine disulphonate (E132) aluminium lake

6 mg

Titanium dioxide (E171)  
Talc  
Quinoline yellow (E104)  
Orange yellow S (E110)

Risperdal® Liquid

Tartaric acid  
Benzoic acid  
Sodium hydroxide  
Purified water

**Risperdal® Quicklet®:**

Polacrilex resin (methacrylic acid polymer with divinylbenzene)  
Gelatin type A  
Mannitol  
Glycine  
Simethicone  
Carbomer 34, 499cps  
Sodium hydroxide  
Aspartame  
Red ferric oxide (E172)  
Peppermint oil

## 6.2. Incompatibilities

Risperdal<sup>®</sup> tablets and Risperdal<sup>®</sup> Quicklet<sup>®</sup>: No incompatibilities known.

Risperdal<sup>®</sup> Liquid: Risperdal<sup>®</sup> Liquid should only be diluted with those beverages listed in Posology and method of administration (see section 4.2).

### 6.3. Shelf life

Risperdal <sup>®</sup>	1, 2, 3 and 4 mg Tablets:	36 months.
	0.5, 6 mg Tablets:	24 months.

Liquid: The unopened bottles have a shelf life of 36 months. Once opened, the contents of the bottle should be used within 3 months.

Risperdal <sup>®</sup> Quicklet <sup>®</sup> :	36 months
--	-----------

### 6.4. Special precautions for storage

Risperdal<sup>®</sup> Tablets: Do not store above 30°C.

Risperdal<sup>®</sup> Liquid: Do not store above 30°C. Do not refrigerate.

Risperdal<sup>®</sup> Quicklet<sup>®</sup>: Do not store above 30°C. Store in the original container.

### 6.5. Nature and contents of container

**Risperdal<sup>®</sup> Tablets:** Blister strips consisting of 200 µm polyvinylchloride (PVC)/25 µm low density polyethylene (LDPE)/90 g/m<sup>2</sup> polyvinylidene chloride (PVDC) and 20 µm aluminium foil. The strips are packed in cardboard cartons to contain either 20 (0.5, 1 mg tablets only), 60 tablets (1, 2, 3 and 4 mg tablets) or 28 tablets (6 mg tablets) per pack.

**Risperdal<sup>®</sup> Liquid:** Amber glass bottle with a plastic child-resistant and tamper-evident cap. Each bottle contains 100 ml.

**Risperdal<sup>®</sup> Quicklet:** Blister strips consisting of polychlorotrifluoroethylene/polyvinylchloride/polyethylene film and aluminium foil (film/foil) or aluminium foil and aluminium foil (foil/foil). The strips are packed in cardboard cartons to contain 28 tablets per pack.

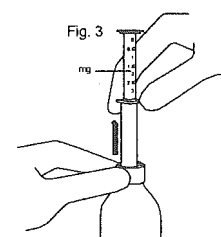
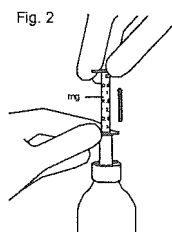
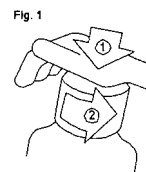
### 6.6. Instructions for use and handling

**Risperdal<sup>®</sup> Tablets:** Not applicable.

**Risperdal<sup>®</sup> Liquid:** A special dosing pipette is supplied with each pack of Risperdal

Instructions for using the pipette with Risperdal liquid

1. Remove the child-resistant cap from the bottle by pushing down on the cap while turning it anti-clockwise (Fig. 1).
2. Place the bottle on a flat surface.
3. Insert the pipette into the liquid in the bottle.
4. While holding the lower ring, pull the top ring upwards until the mark that matches the number of mg or ml to be taken is just visible (Fig. 2).
5. Holding the lower ring, remove the whole pipette from the bottle (Fig. 3).
6. To empty the pipette, push down on the top ring while still holding the lower ring.
7. The contents of the pipette may be emptied directly into the mouth or into a drink of mineral water, orange juice or black coffee.
8. Rinse the pipette with some water.
9. Replace the child-resistant cap on the bottle by screwing it down clockwise until it locks fully.



**Risperdal® Quicklet®:** Please refer to Section 4.2. Posology and Method of Administration.

## 7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag Ltd  
 Saunderton  
 High Wycombe  
 Buckinghamshire  
 HP14 4HJ  
 UK

## 8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

**Risperdal®:**

0.5 mg tablets:	PL 0242/0347
1 mg tablets:	PL 0242/0186
2 mg tablets:	PL 0242/0187
3 mg tablets:	PL 0242/0188
4 mg tablets:	PL 0242/0189
6 mg tablets:	PL 0242/0317
1 mg/ml liquid:	PL 0242/0199

**Risperdal® Quicklet®:**

0.5 mg: PL 0242/0378

1 mg: PL 0242/0379

2 mg: PL 0242/0380

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION**

**Risperdal®:**

0.5 mg tablets: 30 June 2000/ 28 February 2004

1, 2, 3 and 4 mg tablets: 8 December 1992/8 December 1998/ 28 February 2004

6 mg tablets: 15 July 1997/ 28 February 2004

Liquid: 21 November 1995/ 28 February 2004

**Risperdal® Quicklet®:**

7 January 2003/ 28 February 2004

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

23 May 2005

**LEGAL CATEGORY**

POM

## ANNEXE I

### RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RISPERDAL 1 mg, comprimé pelliculé sécable

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

#### 4. DONNÉES CLINIQUES

01 AVR. 2005

##### 4.1 Indications thérapeutiques

###### Adultes

Traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques aiguës et chroniques.

Chez les patients nécessitant un traitement au long cours, la rispéridone a démontré son efficacité.

Traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés à sévères.

###### Enfants âgés de 5 à 11 ans

Présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement (tels que agressivité, agitation, impulsivité, automutilations), en monothérapie.

Traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie.

##### 4.2 Posologie et mode d'administration

###### Posologie

La rispéridone peut être administrée en une ou deux prises par jour.

Chez certains patients, compte tenu du risque d'hypotension orthostatique de la rispéridone, une administration en deux prises par jour est souhaitable, principalement à l'instauration du traitement et en ambulatoire.

Dans l'indication : Traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques aiguës et chroniques. Chez les patients nécessitant un traitement au long cours, la rispéridone a démontré son efficacité.

###### Adultes

Adaptation de la posologie sur une période de trois jours :

- 1er jour : 2 mg en 1 ou 2 prises par jour (posologie initiale),
- 2ème jour : 4 mg en 1 ou 2 prises par jour,
- 3ème jour : 6 mg en 1 ou 2 prises par jour.

A partir du 4ème jour la posologie sera maintenue inchangée ou individualisée si nécessaire.



La posologie optimale usuelle se situe entre 4 et 8 mg par jour administrée en 1 ou 2 prises. Les posologies quotidiennes supérieures à 10 mg ne se sont pas révélées cliniquement plus efficaces que les posologies plus faibles et peuvent entraîner l'apparition de symptômes extrapyramidaux. La sécurité d'emploi de posologies quotidiennes supérieures à 16 mg n'a pas été évaluée. En conséquence, ces posologies ne doivent pas être utilisées.

Lorsqu'une sédation plus marquée s'avère nécessaire, une benzodiazépine peut être associée à la rispéridone.

### **Sujets âgés**

Une posologie initiale de 0,5 mg, 2 fois par jour est recommandée. Cette posologie devra être adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,5 mg, 2 fois par jour jusqu'à une posologie de 1 à 2 mg, 2 fois par jour.

L'expérience étant limitée chez le sujet âgé, la rispéridone sera utilisée avec précaution dans cette classe d'âge.

### **Patients insuffisants rénaux et hépatiques**

Une posologie initiale de 0,5 mg, 2 fois par jour est recommandée. Cette posologie devra être adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,5 mg, 2 fois par jour jusqu'à une posologie de 1 à 2 mg, 2 fois par jour.

L'expérience de prescription étant limitée chez l'insuffisant hépatique ou rénal, la rispéridone sera utilisée avec précaution chez ces patients.

### **Relais d'un traitement neuroleptique par voie parentérale à action prolongée**

Lorsque la substitution d'un traitement neuroleptique par voie parentérale à action prolongée s'avère nécessaire, la substitution par rispéridone se fera le jour prévu pour la prochaine injection.

### **Dans l'indication : Traitement à court terme des épisodes maniaques aigus modérés à sévères :**

La rispéridone doit être administrée une fois par jour, la dose d'initiation est de 2 mg. Si nécessaire, les adaptations posologiques se feront par paliers de 1 mg par jour en respectant un délai minimum de 24 heures entre chaque palier de dose. Les doses recommandées sont comprises entre 2 et 6 mg. La durée de traitement recommandée est de 3 semaines. Le maintien de l'efficacité à 12 semaines n'a pas été démontré.

### **Dans l'indication :**

### **Enfants âgés de 5 à 11 ans présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement :**

#### **Poids < 50 kg**

Pour les doses de 0,25 mg, seule la solution buvable est adaptée.

Une posologie initiale de 0,25 mg, 1 fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie devra être adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,25 mg. Un délai minimum de 72 heures est nécessaire entre chaque instauration d'un nouveau palier de 0,25 mg. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 0,5 mg 1 fois par jour. Toutefois, chez certains patients une posologie de 0,25 mg une fois par jour peut suffire. D'autres patients peuvent nécessiter une posologie de 0,75 mg une fois par jour.

### **Poids ≥ 50 kg**

Une posologie initiale de 0,5 mg, 1 fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie devra être adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,5 mg. Un délai minimum de 72 heures est nécessaire entre chaque instauration d'un nouveau palier de 0,5 mg. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 1 mg une fois par jour. Toutefois, chez certains patients une posologie de 0,5 mg une fois par jour peut suffire. D'autres patients peuvent nécessiter une posologie de 1,5 mg une fois par jour.

Comme pour tout traitement symptomatique, si une administration prolongée de Risperdal s'avère nécessaire, celle-ci doit faire l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque.

### **Dans l'indication :**

**Enfants âgés de 5 à 11 ans :** *Traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie :*

La posologie de Risperdal devra être établie en fonction du poids de l'enfant.

Pour les doses de 0,25 mg, seule la solution buvable est adaptée.

La posologie initiale est de 0,25 mg/jour pour les enfants de moins de 20 kg et de 0,50 mg/jour pour les enfants de poids égal ou supérieur à 20 kg. A partir du 8ème jour de traitement, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 0,5 mg à 1 mg/jour. Après le 16ème jour de traitement, la posologie pourra être augmentée sur une base individuelle en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

A l'exception des situations aiguës (changement environnemental), l'ajustement posologique et le choix des paliers devront se baser sur le comportement de l'enfant. Un délai minimum d'une semaine est nécessaire avant chaque nouveau palier de dose.

En fonction du jugement clinique, une augmentation posologique plus lente peut être nécessaire chez certains patients.

Sur la base des études cliniques disponibles, la posologie maximale recommandée en fonction du poids est de 1 mg à 3 mg par jour et ne devra pas être dépassée sauf en cas de situations exceptionnelles.

Risperdal a démontré son efficacité dans le traitement des troubles du comportement observés dans les syndromes autistiques sur une durée de 2 mois.

Si une administration prolongée de Risperdal s'avère nécessaire chez des enfants atteints d'autisme, celle-ci devra faire l'objet d'une réévaluation régulière.

**Enfants de moins de 5 ans :** Il n'existe pas de données disponibles dans cette classe d'âge.

### **4.3 Contre-indications**

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ dans les situations suivantes :

- patients présentant une hypersensibilité connue au produit,
- femmes allaitant, en raison des résultats précliniques montrant une excrétion du produit dans le lait maternel.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

#### **Mises en garde spéciales**

En raison des propriétés alpha-bloquantes de la rispéridone, une hypotension orthostatique peut survenir, principalement durant la période d'instauration progressive du traitement.

Une attention particulière est nécessaire en cas de déshydratation, d'hypovolémie ou de maladie cérébrovasculaire.

En cas de survenue d'une hypotension, une réduction de la posologie doit être envisagée (cf. 4.2 Posologie et mode d'administration).

La rispéridone pouvant induire une tachycardie, elle doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un risque cardiovasculaire connu (en particulier : insuffisance cardiaque, ischémie coronarienne).

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés dans le cadre de surdosages. En cas de surdosage, la surveillance cardiovasculaire doit commencer immédiatement et inclure une surveillance ECG en continu jusqu'au rétablissement du patient afin de détecter l'apparition de troubles du rythme cardiaque (cf. 4.9. Surdosage).

En raison de ses propriétés antagonistes dopaminergiques, la rispéridone peut induire un risque potentiel de dyskinésie tardive, dont la survenue devra faire envisager l'arrêt de tout traitement par les neuroleptiques.

Comme pour les neuroleptiques classiques, la survenue éventuelle d'un syndrome malin (hyperthermie, rigidité musculaire, troubles neurovégétatifs, altération de la conscience, augmentation des CPK) n'est pas à exclure avec la rispéridone. En cas d'apparition de ce syndrome, il est nécessaire d'interrompre le traitement antipsychotique.

La rispéridone peut favoriser une prise de poids. Il sera conseillé aux patients de modérer leur consommation alimentaire, pour prévenir cet inconvénient.

De très rares cas d'hyperglycémie ou d'exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés lors d'un traitement par la rispéridone. Un suivi clinique approprié est conseillé chez les patients diabétiques et chez les patients présentant des facteurs de risque de diabète insulino-dépendant (cf. 4.8 Effets indésirables).

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

#### **Mises en garde particulières chez l'enfant de 5 à 11 ans**

- Chez l'enfant, les données de sécurité disponibles concernent des études portant sur une période d'un an réalisées chez des enfants présentant un retard mental accompagné de troubles du comportement.
- Les données jusqu'à un an indiquent qu'il n'y a pas d'effet sur la croissance et la puberté. Toutefois, les conséquences sur la croissance et la puberté d'une exposition supérieure à un an sont inconnues.
- Des élévations transitoires et modérées de la prolactine ont été rapportées. Des irrégularités menstruelles (chez la fille) et des gynécomasties (chez le garçon) ont été observées.
- Un intérêt particulier doit être porté à l'effet sédatif de la rispéridone chez des sujets en phase d'apprentissage scolaire ou rééducatif. Une modification des horaires d'administration peut améliorer l'impact de la sédation sur les facultés attentionnelles de l'enfant.

#### **Précautions d'emploi**

Il est recommandé de réduire de moitié la posologie initiale et les paliers de progression des doses, chez les sujets âgés et les patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques.

Chez les patients présentant une maladie de Parkinson associée ou non à une démence, le risque d'aggravation des symptômes de type parkinsonien ou de survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques peut être augmenté. Ainsi, le prescripteur devra évaluer le rapport bénéfice/risque en cas de prescription de neuroleptiques antipsychotiques, y compris de la rispéridone, chez ce type de patients.

Dans des essais contrôlés *versus* placebo réalisés chez des patients âgés déments, une incidence statistiquement plus élevée des événements indésirables cérébrovasculaires incluant des accidents vasculaires cérébraux (dont des décès) et des accidents ischémiques transitoires a été observée chez les patients (moyenne d'âge 85 ans ; extrêmes 73-97 ans) traités par la rispéridone comparativement aux patients recevant du placebo. L'analyse des données poolées de six essais contrôlés *versus* placebo menés principalement chez des patients âgés (>65 ans) déments suggère un risque de survenue d'accident vasculaire-cérébral dans le groupe rispéridone trois fois supérieur à celui observé dans le groupe placebo. Le mécanisme susceptible d'expliquer cet effet est inconnu.

Les neuroleptiques classiques sont connus pour diminuer le seuil épiléptogène. Bien que les études cliniques n'aient pas mis en évidence un tel risque avec la rispéridone, la prudence est recommandée chez les patients épileptiques.

#### **Précautions particulières chez l'enfant de 5 à 11 ans**

- Une surveillance clinique régulière doit être prévue incluant la taille, le poids et la recherche d'effets indésirables neurologiques.
- Particulièrement chez les enfants proches de la puberté, une évaluation régulière des effets indésirables endocriniens doit être réalisée.
- Outre la surveillance de la tolérance au traitement, une réévaluation de l'indication du traitement par le spécialiste (psychiatre, pédopsychiatre) doit être faite à chaque consultation.

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

##### **Associations déconseillées**

###### **+ Alcool**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

###### **+ Lévodopa**

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

###### **+ Agonistes dopaminergiques (amantadine, bromocriptine, lisuride, pergolide, piribédil, ropinirole, cabergoline, pramiprexole, apomorphine)**

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de "syndrome malin des neuroleptiques").

##### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

###### **+ Carbamazépine**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de la rispéridone et de son métabolite actif la 9-hydroxy-rispéridone, et de son efficacité thérapeutique par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine.

Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la carbamazépine et après son arrêt.

### Associations à prendre en compte

#### **+ Antihypertenseurs**

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif).

**+ Autres dépresseurs du SNC** : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines : carbamates, captodiame, étifoxine ; hypnotiques ; antihistaminiques H1 sédatifs, antidépresseurs sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

#### **+ Fluoxétine et Paroxétine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de rispéridone par diminution de son métabolisme hépatique par la fluoxétine ou par la paroxétine, avec risque de majoration des effets indésirables.

Surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique de la rispéridone.

#### **+ Valproate**

La rispéridone ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'acide valproïque, et réciproquement.

## **4.6 Grossesse et allaitement**

### Grossesse

Les études chez l'animal ne montrent pas d'effets directs nocifs sur les capacités de reproduction ni de pouvoir tératogène de la rispéridone. Cependant des effets indirects dus à la sécrétion de prolactine et à des actions centrales du produit ont été observés.

L'innocuité de la rispéridone pendant la grossesse n'a pas été établie chez la femme.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la rispéridone pendant la grossesse.

### Allaitement

Chez l'animal, la rispéridone et la 9-hydroxy-rispéridone sont excrétées dans le lait.

L'excrétion de la rispéridone dans le lait maternel n'est pas documentée dans l'espèce humaine.

En conséquence, les femmes recevant de la rispéridone ne doivent pas allaiter.

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

L'attention des patients, en particulier des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines, est attirée sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

## **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables observés au cours des traitements par la rispéridone sont :

### Effets communs

Insomnie, agitation, anxiété, céphalées.

### Effets moins communs

- somnolence, fatigue, sensation d'étourdissement, difficultés de concentration, constipation, dyspepsie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles de la vision, priapisme, troubles de l'érection, troubles de l'éjaculation, difficultés orgasmiques, incontinence urinaire, possibilité de favoriser un oedème angioneurotique, rhinite, rash cutané, et autres réactions de nature allergique ;
- symptômes extrapyramidaux (tremblements, rigidité, hypersalivation, bradykinésie, akathisie, dystonie aiguë), généralement d'intensité modérée et réversibles à la réduction de la posologie et/ou, si nécessaire, à l'administration de correcteur anticholinergique ;
- malaises orthostatiques (vertiges, hypotension, tachycardie réflexe) en particulier à des posologies initiales de rispéridone supérieures à celles préconisées (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) ;
- augmentation de la prolactinémie, dose-dépendante, pouvant entraîner sur le plan clinique : une galactorrhée, une gynécomastie, des anomalies du cycle menstruel et une aménorrhée ;
- prise de poids (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) ;
- oedèmes ;
- augmentation des enzymes hépatiques ;
- leucopénies ;
- intoxication à l'eau, occasionnelle, chez des patients schizophrènes, liée à une polydipsie ou à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique ;
- troubles de la régulation thermique, dyskinésie tardive, syndrome malin, convulsions, comme avec les neuroleptiques classiques ;
- des événements cérébro-vasculaires, incluant des accidents vasculaires cérébraux et des accidents ischémiques transitoires, ont été rapportés au cours de traitements par la rispéridone (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) ;
- très rares cas d'hyperglycémie ou d'exacerbation d'un diabète préexistant.

### Effets indésirables rencontrés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte :

- neurologiques et psychiques : somnolence.

Lors d'essais cliniques, l'incidence des gynécomasties (chez le garçon) et des troubles menstruels a été plus élevée que celle observée chez l'adulte. Cette différence pourrait être liée aux processus normaux de développement et de maturation sexuelle.

## 4.9 Surdosage

Les signes et symptômes qui ont été rapportés résultaient généralement d'une augmentation des effets pharmacologiques du médicament se traduisant sur le plan clinique par : somnolence, sédation, tachycardie, hypotension et symptômes extrapyramidaux.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés au cours de surdosages.

Surveillance cardiaque continue (risque d'allongement de QT) qui sera poursuivie jusqu'au rétablissement du patient.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu à la rispéridone. En cas de surdosage aigu, l'implication d'autres médicaments doit être recherchée et des mesures appropriées doivent être mises en oeuvre :

- établir et maintenir l'accès aux voies aériennes supérieures, assurer une oxygénation et une ventilation adéquates ;
- la pratique d'un lavage gastrique (après intubation, si le patient est inconscient) et l'administration de charbon activé associé à un laxatif doivent être envisagées ;
- la surveillance cardiovasculaire doit commencer immédiatement et doit inclure une surveillance électrocardiographique en continu afin de détecter l'apparition de troubles du rythme à type d'arythmies ;
- l'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités par administration I.V. de solutés de remplissage et/ou d'agents sympathomimétiques ;
- en cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux sévères, un traitement anticholinergique doit être administré.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

#### ANTIPSYCHOTIQUES

(N : système nerveux central).

Code ATC : N05AX08

La rispéridone est un antipsychotique neuroleptique appartenant à la classe chimique des dérivés benzisoxazoles.

La rispéridone est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et dopaminergiques-D<sub>2</sub>.

La substance se lie également aux récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques et, à un moindre degré, aux récepteurs histaminergiques-H<sub>1</sub> et  $\alpha_2$ -adrénergiques. Elle ne présente pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques.

Le profil pharmacodynamique de la rispéridone diffère de celui des neuroleptiques classiques par une capacité moins marquée à diminuer l'activité motrice et à induire la catalepsie chez les animaux.

En clinique la rispéridone améliore les symptômes positifs et négatifs de la psychose schizophrénique, avec de rares effets secondaires extrapyramidaux.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La rispéridone est complètement absorbée après administration orale. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 2 heures. Son absorption n'est pas influencée par la prise de nourriture. Le produit peut être indifféremment administré en dehors ou au cours des repas.

La rispéridone est métabolisée par le cytochrome P 450 2D6 en 9-OH rispéridone, dont l'activité pharmacologique est similaire à celle de la rispéridone.

L'ensemble rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone constitue la fraction active. La rispéridone est également métabolisée par N-déalkylation.

Après administration orale chez des patients psychotiques, la rispéridone est éliminée avec une demi-vie d'élimination d'environ 3 heures. La demi-vie d'élimination de la 9-hydroxy-rispéridone et de la fraction active est de 24 heures.

L'état d'équilibre de la rispéridone est atteint en 1 jour chez la plupart des patients. L'état d'équilibre de la 9-hydroxy-rispéridone est atteint après 4 à 5 jours de traitement. Dans la zone thérapeutique, les concentrations de la rispéridone augmentent proportionnellement avec la dose car la cinétique est linéaire.

La rispéridone se distribue rapidement dans tout l'organisme et son volume de distribution est de 1 à 2 l/kg. Dans le plasma, la rispéridone est liée à l'albumine et à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine. La liaison aux protéines plasmatiques est de 88 % pour la rispéridone et de 77 % pour la 9-hydroxy-rispéridone.

Une semaine après administration, la rispéridone est excrétée à 70 % dans les urines et à 14 % dans les fèces. Dans l'urine, la rispéridone plus la 9-hydroxy-rispéridone représentent 35 à 45 % de la dose administrée. La fraction restante est éliminée sous forme de métabolites inactifs.

Une étude à dose unique a montré une augmentation des concentrations plasmatiques de la fraction active et un ralentissement de l'élimination de la rispéridone chez le sujet âgé et chez l'insuffisant rénal ; chez l'insuffisant hépatique, les concentrations plasmatiques n'ont pas été modifiées.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Incompatibilités**

### **6.2 Durée de conservation**

### **6.3 Précautions particulières de conservation**

### **6.4 Nature et contenance du récipient**

### **6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

## **7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

## **8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

## **9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**ORGANON S.A.**  
10, rue Godefroy  
Immeuble Optima  
92821 PUTEAUX CEDEX

Et

**JANSSEN-CILAG S.A.**  
1 rue Camille Desmoulins  
TSA 91003  
92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 09

## **10. DATE D'APPROBATION/REVISION**



要約表 (様式)

<p>1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要</p> <p>※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。</p>	販売名 (一般名)	コンスタン・ソラナックス (アルプラゾラム)
	関係企業	武田薬品工業株式会社 ファイザー株式会社
	剤形・規格	錠剤：0.4mg 0.8mg
	効能・効果	心身症(胃・十二指腸潰瘍、過敏性腸症候群、自律神経失調症)における身体症状ならびに不安・緊張・抑うつ・睡眠障害 ・小児の(過剰)不安障害 <パニック障害(過換気症候群)・夜驚症・全般性不安障害) ・不登校が継続する予期不安の強い症例
	用法・用量	1.2mg/日 分3 増量する場合1日最高2.4mg/日 分3～4 高齢者では1回0.4mg1日1～2回から開始し、1日最高1.2mgまで。 ・不安障害：小児に1日0.006mg～0.02mg/kg 分3(別表-14) 小児に1日0.014～0.08mg/kg/日(別表-3) 小児1日最大投与量0.005～0.05mg/kg/日(別表-19) (夜驚症：0.4mgを1/2～1錠程度、眠前1回投与)(別表-14) ・不登校が継続の予期不安の強い症例：1～3mg/日(別表-12)
	対象年齢	成人 (高齢者)  小児・思春期
その他		
別添1の類型	2) - (イ) -② 3) - (ア) 4)	

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	イギリス 1982年8月27日
	販売名	Xanax (ザナックス)
	関係企業名	Pharmacia (ファルマシア) 現在は、ファイザー社
	剤形・規格	錠剤：0.25mg ：0.5mg
	効能・効果	不安 (Anxiety)
	用法・用量	0.25mg～0.5mg を1日3回 1日3mg までの増量 高齢者、消耗性疾患では0.25mg 1日2～3回
	対象年齢	成人 <u>子供：推奨されない。</u>
	その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用が起これば減量し、定期的に安全性をチェックし、出来るだけ早く使用を止めることが望ましい。</li> <li>・長期間の投与は、必要最小限にとどめ、それゆえ依存のリスク最小化のために間歇的な投与が望まれる。</li> </ul>

2. 欧米 での承認 状況	承認取得国 及び承認年 月日	米国 1981年10月16日
	販売名	Xanax (ザナックス)
	関係企業名	(ファルマシア&アップジョン) 現在は、ファイザー社
	剤形・規格	錠剤：0.25mg 0.5mg 1mg 2mg
	効能・効果	1) 不安障害  2) パニック障害
	用法・用量	1) 不安障害：0.25～0.5mg 1日3回 1日最大4mgまで 1日3～4回 2) パニック障害：4mg/日を必要とし平均使用量5～6mg/日 10mg/日以上を必要とする症例もある。 高齢者や消耗性疾患患者の初期用量は、0.25mgで1日2～3回。
	対象年齢	成人
	その他	1)・依存のリスクは薬用量と治療期間で増加する可能性がある。 ・初期用量で副作用が発現したら薬用量を減量すべき。 ・薬用量を減量する場合、段階的に徐々に減量すべき。 2)・有害反応のリスクを最小化するため低用量から開始する。 ・4mg/日以上服用の場合、定期的にチェックし減量を考える。 ・禁断症状回避のため突然に中止は避ける。

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) ①の該当性について	小児ではない (成人については2の米国ならびにイギリスにおいて承認されている)
	別添2 (ア) ②の該当性について	
	現時点まで得られているエビデンスについて	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		