

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**RISPERIDONE VIATRIS 4 mg, comprimé pelliculé sécable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de rispéridone.

Excipient à effet notable : lactose 301 mg par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimé pelliculé arrondi, biconvexe, de couleur verte, portant l'inscription « 4 » gravée sur une face et muni d'une barre de cassure sur l'autre face.

Les comprimés peuvent être divisés en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

RISPERIDONE VIATRIS est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

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

RISPERIDONE VIATRIS 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.

RISPERIDONE VIATRIS 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. Le traitement pharmacologique doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus large, incluant des mesures psychosociales et éducatives. Il est recommandé que la rispéridone soit prescrite par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### **Schizophrénie**

## Adultes

RISPERIDONE VIATRIS peut être administré en une ou deux prises par jour.

Les patients doivent débiter le traitement par 2 mg/jour de rispéridone. Le 2<sup>e</sup> jour, la posologie peut être augmentée à 4 mg. La posologie sera ensuite maintenue inchangée, ou adaptée individuellement, si nécessaire. Pour la majorité des patients, une posologie journalière comprise entre 4 et 6 mg suffit. Chez certains patients, une phase de titration plus lente et des doses initiale et d'entretien plus faibles peuvent s'avérer nécessaires.

Les posologies de plus de 10 mg/jour n'ont pas montré d'efficacité supérieure aux posologies plus faibles et peuvent entraîner une augmentation de l'incidence des symptômes extrapyramidaux.

La sécurité d'emploi de posologies supérieures à 16 mg/jour n'a pas été évaluée, ces doses ne sont donc pas recommandées.

## Patient âgé

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

## Population pédiatrique

La rispéridone n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans présentant une schizophrénie en raison d'une absence de données d'efficacité.

### **Épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires**

## Adultes

RISPERIDONE VIATRIS doit être administré une fois par jour, en débutant par 2 mg de rispéridone. 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. La rispéridone peut être administrée à des doses variables comprises entre 1 et 6 mg par jour afin d'optimiser le niveau d'efficacité et de tolérance de chaque patient. Les doses quotidiennes supérieures à 6 mg de rispéridone n'ont pas été étudiées chez les patients présentant des épisodes maniaques.

Comme pour tout traitement symptomatique, la poursuite de rispéridone doit faire l'objet d'une réévaluation et être justifiée à intervalles réguliers.

## Patient âgé

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 jour jusqu'à une dose de 1 à 2 mg deux fois par jour. L'expérience étant limitée chez le sujet âgé, la prudence est recommandée.

## Population pédiatrique

L'utilisation de la rispéridone n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans présentant des épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires en raison d'une absence de données d'efficacité.

### **Agressivité persistante chez le patient présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère**

Une posologie initiale de 0,25 mg deux fois par jour est recommandée. La posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,25 mg deux fois par jour si nécessaire, en respectant

un délai minimum de deux jours entre chaque palier de doses. La posologie optimale est de 0,5 mg deux fois par jour pour la majorité des patients. Toutefois, certains patients peuvent bénéficier de posologies allant jusqu'à 1 mg deux fois par jour.

RISPERIDONE VIATRIS ne doit pas être utilisé pendant plus de 6 semaines chez les patients déments type Alzheimer présentant une agressivité persistante. Au cours du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une réévaluation fréquente et régulière, et la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée.

### **Trouble des conduites**

#### Enfants et adolescents de 5 à 18 ans

Pour les patients  $\geq 50$  kg, une posologie initiale de 0,5 mg une fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie sera adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,5 mg, au maximum tous les deux jours. 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.

Pour les patients  $< 50$  kg, une posologie initiale de 0,25 mg une fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie sera adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,25 mg, au maximum tous les deux jours. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 0,5 mg une 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.

Comme pour tout traitement symptomatique, la poursuite du traitement par rispéridone doit faire l'objet d'une réévaluation et être justifiée à intervalles réguliers.

RISPERIDONE VIATRIS n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 5 ans, car il n'existe pas de données disponibles chez les enfants de moins de 5 ans dans ces troubles.

### **Insuffisance rénale et insuffisance hépatique**

Les patients insuffisants rénaux ont une capacité moindre à éliminer la fraction antipsychotique active par rapport aux adultes avec une fonction rénale normale.

Les patients insuffisants hépatiques présentent une augmentation des concentrations plasmatiques de la fraction libre de la rispéridone.

Indépendamment de l'indication, les posologies initiales et d'entretien doivent être divisées par deux, et l'augmentation posologique des doses doit être plus lente chez les patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques.

RISPERIDONE VIATRIS sera utilisé avec prudence chez ces groupes de patients.

### Mode d'administration

RISPERIDONE VIATRIS est destiné à l'administration orale. La nourriture ne modifie pas l'absorption de RISPERIDONE VIATRIS.

Lors de l'arrêt du traitement, une diminution progressive de la posologie est recommandée. Des symptômes aigus de sevrage, incluant nausées, vomissements, sudation et insomnie, ont été très rarement décrits lors de l'arrêt brutal de doses élevées de médicaments antipsychotiques (voir rubrique 4.8). La résurgence des symptômes psychotiques peut également survenir et la survenue de mouvements anormaux involontaires (tels qu'akathisie, dystonie et dyskinesie) a également été rapportée.

### **Relais d'un traitement par d'autres antipsychotiques**

En cas de nécessité clinique, une diminution progressive du traitement antérieur est recommandée pendant l'initiation du traitement par RISPERIDONE VIATRIS. De même, lorsque la substitution d'un traitement antipsychotique par voie parentérale à action prolongée s'avère

nécessaire, le traitement par RISPÉRIDONE VIATRIS sera mis en place le jour prévu pour la prochaine injection. La nécessité de poursuivre les correcteurs antiparkinsoniens sera réévaluée à intervalles réguliers.

### **4.3. Contre-indications**

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

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

#### **Patient âgé dément**

##### *Augmentation de la mortalité chez les personnes âgées démentes*

Dans une méta-analyse de 17 essais contrôlés réalisés avec des antipsychotiques atypiques, dont la rispéridone, 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 la rispéridone par voie orale dans cette population, l'incidence de la mortalité était de 4,0 % pour les patients traités par la rispéridone 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 aussi 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.

##### *Utilisation concomitante avec le furosémide*

Dans les essais contrôlés versus placebo réalisés avec la rispéridone chez des patients âgés déments, une incidence plus élevée de la mortalité a été observée chez les patients traités par furosémide plus rispéridone (7,3 % ; âge moyen 89 ans, extrêmes 75-97 ans) comparativement aux patients traités par la rispéridone seule (3,1 % ; âge moyen 84 ans, extrêmes 70-96 ans) ou le furosémide seul (4,1 % ; âge moyen 80 ans, extrêmes 67-90 ans). L'augmentation de la mortalité chez les patients traités par furosémide plus rispéridone a été observée dans deux des quatre essais cliniques. L'utilisation concomitante de rispéridone avec d'autres diurétiques (principalement des diurétiques thiazidiques administrés à faible dose) n'a pas été associée à des observations similaires.

Aucun mécanisme physiopathologique n'a été identifié pour expliquer cet effet et aucun motif cohérent de décès n'a été observé. Toutefois, la prudence est nécessaire et le rapport risque/bénéfice de cette association ou d'un traitement concomitant par d'autres diurétiques puissants doit être pris en compte préalablement à toute décision d'utilisation. Il n'a pas été observé d'augmentation de la mortalité chez les patients prenant d'autres diurétiques comme traitement concomitant à la rispéridone. Indépendamment du traitement, la déshydratation est un facteur de risque de mortalité et doit donc être soigneusement évitée chez les patients âgés déments.

#### **Événements indésirables cérébrovasculaires (EICV)**

Dans des essais cliniques randomisés, contrôlés avec rispéridone versus placebo chez les patients déments traités par certains antipsychotiques atypiques, un risque de survenue d'événements indésirables cérébrovasculaires environ 3 fois supérieur a été observé.

L'analyse des données poolées de six essais contrôlés avec rispéridone versus placebo menés principalement chez des patients âgés (>65 ans) déments montre que les EICV (graves et non graves, combinés) sont survenus chez 3,3 % (33/1 009) des patients traités par la rispéridone et chez 1,2 % (8/712) des patients traités par placebo. L'odd ratio (intervalle de confiance exact à 95 %) était de 2,96 (1,34 ; 7,50). Le mécanisme de cette augmentation de risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients.

RISPERIDONE VIATRIS doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Le risque d'événements indésirables cérébrovasculaires était significativement plus élevé chez les patients présentant une démence de type mixte ou vasculaire comparé aux patients présentant une maladie d'Alzheimer. En conséquence, les patients présentant d'autres types de démence que la maladie d'Alzheimer ne doivent pas être traités par la rispéridone.

Il est recommandé aux médecins d'évaluer les risques et les bénéfices de l'administration de RISPERIDONE VIATRIS chez les patients âgés déments, en prenant en compte les facteurs de risque prédictifs de survenue d'accident vasculaire cérébral pour chaque patient. Les patients et personnels soignants doivent être avertis de la nécessité de rapporter immédiatement les signes et symptômes d'EICV potentiel tels que faiblesse ou insensibilité soudaines au niveau du visage, des bras ou des jambes, ainsi que la survenue de troubles de l'élocution ou de la vision. Toutes les options thérapeutiques doivent être envisagées sans délai, y compris l'arrêt du traitement par la rispéridone.

RISPERIDONE VIATRIS doit être utilisé uniquement à court terme dans l'agressivité persistante chez le patient présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère en complément des mesures non pharmacologiques qui ont montré un effet limité ou une inefficacité ou en cas de risque potentiel de préjudice pour le patient lui-même ou pour les autres.

Les patients doivent faire l'objet d'une réévaluation régulière et la nécessité de la poursuite du traitement doit être réévaluée.

### **Hypotension orthostatique**

En raison des propriétés alpha-bloquantes de la rispéridone, une hypotension (orthostatique) peut survenir, principalement durant la période d'instauration progressive du traitement. Une hypotension cliniquement significative a été observée après commercialisation lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement antihypertenseur. RISPERIDONE VIATRIS doit être utilisé 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) et la posologie doit être progressivement augmentée comme recommandé (voir rubrique 4.2). Une diminution de la posologie doit être envisagée en cas de survenue d'une hypotension.

### **Leucopénie, neutropénie et agranulocytose**

Des cas de leucopénie, neutropénie et agranulocytose ont été rapportés avec les antipsychotiques, y compris la rispéridone. Une agranulocytose a été très rarement rapportée (<1/10 000 patients) lors de la surveillance après commercialisation.

Les patients ayant des antécédents cliniquement significatifs de faible numération des globules blancs (NGB) ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent être surveillés pendant les tous premiers mois de traitement et l'arrêt de rispéridone 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  $<1 \times 10^9/l$ ) doivent arrêter la rispéridone et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement.

### **Dyskinésie tardive/Symptômes extrapyramidaux (DT/SEP)**

Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes dopaminergiques ont été associés à l'induction de dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements rythmiques involontaires, prédominant au niveau de la langue et/ou du visage.

La survenue de symptômes extrapyramidaux est un facteur de risque de dyskinésie tardive. Si les signes et symptômes d'une dyskinésie tardive apparaissent, l'arrêt de tous les antipsychotiques doit être envisagé.

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

### **Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)**

Le syndrome malin des neuroleptiques, caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté avec les antipsychotiques.

Des signes cliniques supplémentaires peuvent inclure une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. En cas de survenue, tous les antipsychotiques, y compris RISPERIDONE VIATRIS, doivent être arrêtés.

### **Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy**

Les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice/risque lors de la prescription d'antipsychotiques, y compris RISPERIDONE VIATRIS, chez des patients présentant une maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy. La maladie de Parkinson peut s'aggraver sous rispéridone. Ces deux groupes de patients peuvent présenter une augmentation du risque de survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux médicaments antipsychotiques ; ces patients étaient exclus des essais cliniques. Les symptômes de cette sensibilité accrue peuvent inclure une confusion, une somnolence, une instabilité posturale avec chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

### **Hyperglycémie et diabète**

Hyperglycémie, diabète et exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés au cours du traitement par la rispéridone. 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 la rispéridone. Une surveillance régulière doit être effectuée afin de détecter une aggravation de la glycémie chez les patients diabétiques.

### **Prise de poids**

Une prise de poids cliniquement significative a été rapportée avec l'utilisation de la rispéridone. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

### **Hyperprolactinémie**

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

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

### **Allongement de l'intervalle QT**

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

### **Convulsions**

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

### **Priapisme**

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

### **Régulation de la température corporelle**

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

## **Effet antiémétique**

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

## **Insuffisance rénale et hépatique**

Les patients insuffisants rénaux ont une capacité moindre à éliminer la fraction antipsychotique active par rapport aux 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).

## **Thrombo-embolie veineuse (TEV)**

Des cas de thrombo-embolies 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 RISPERIDONE VIATRIS et des mesures préventives doivent être mises en œuvre.

## **Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire**

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités par des médicaments antagonistes des récepteurs  $\alpha_{1a}$ -adrénergiques, y compris la rispéridone (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  $\alpha_{1a}$ -adrénergiques doit être portée à la connaissance du chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention chirurgicale. Le bénéfice potentiel de l'arrêt du traitement par  $\alpha_{1}$ -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.

## **Population pédiatrique**

Avant de prescrire de la rispéridone à un enfant ou à un adolescent présentant des troubles des conduites, une évaluation complète des causes physiques et sociales du comportement agressif, telles que douleur ou stimulations environnementales inappropriées, est nécessaire.

Les effets sédatifs de la rispéridone doivent faire l'objet d'un suivi rapproché dans cette population du fait des conséquences potentielles de la sédation sur les capacités d'apprentissage des enfants et des adolescents.

Une modification de l'horaire d'administration de la rispéridone peut améliorer l'impact de la sédation sur les facultés attentionnelles des enfants et des adolescents.

La rispéridone a été associée à des augmentations moyennes du poids et de l'index de masse corporelle (IMC). Il est recommandé de mesurer le poids avant l'instauration du traitement et de le contrôler ensuite régulièrement. 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. Les effets d'un traitement long terme par la rispéridone sur la maturation sexuelle et le poids n'ont pas été adéquatement étudiés.

Du fait des effets potentiels d'une hyperprolactinémie prolongée sur la croissance et la maturation sexuelle chez les enfants et les adolescents, une évaluation régulière des fonctions endocriniennes doit être envisagée, incluant une évaluation de la taille, du poids, de la

maturation sexuelle, un suivi du cycle menstruel et des autres effets potentiels liés à la prolactine.

Les résultats d'une étude observationnelle post-commercialisation 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.

Au cours du traitement par la rispéridone, une évaluation régulière des symptômes extrapyramidaux et d'autres troubles de la motricité doit également être réalisée.

Pour les recommandations posologiques spécifiques aux enfants et aux adolescents, se reporter à la rubrique 4.2.

## **Excipients**

Les comprimés pelliculés contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

### **Interactions pharmacodynamiques**

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

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

Médicaments agissant au niveau central et alcool

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

Lévodopa et agonistes de la dopamine

RISPERIDONE VIATRIS peut antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Si l'utilisation concomitante est néanmoins nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose minimale efficace de chaque médicament doit être prescrite.

Médicaments avec effet hypotenseur

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

Psychostimulants

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

#### Palipéridone

L'utilisation concomitante de rispéridone par voie orale 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 exposition additive à la fraction antipsychotique active.

### **Interactions pharmacocinétiques**

La nourriture n'a pas d'incidence sur l'absorption de la rispéridone.

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.

#### Inhibiteurs puissants du CYP2D6

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

#### Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp

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

#### Inducteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp

La co-administration de rispéridone 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 rispéridone lors d'une instauration ou d'un arrêt de traitement concomitant par carbamazépine ou un autre inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp.

Les inducteurs du CYP3A4 exercent leur effet de façon dépendante du temps et peuvent prendre au moins 2 semaines pour atteindre l'effet maximal après introduction. À l'inverse, à l'arrêt du traitement, l'induction du CYP3A4 peut prendre au moins 2 semaines à décliner.

#### Médicaments fortement liés aux protéines

Lorsque la rispéridone est utilisée avec des médicaments fortement liés aux protéines, il n'y a aucun déplacement cliniquement pertinent de chacun des médicaments à partir des protéines plasmatiques. Lors d'une co-administration de médicaments, les informations du produit correspondantes doivent être consultées pour plus d'informations sur la voie de métabolisation et la nécessité éventuelle d'adapter la posologie.

### **Population pédiatrique**

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

L'utilisation concomitante de psychostimulants (par exemple, le méthylphénidate) avec la rispéridone chez des enfants et des adolescents ne modifie pas la pharmacocinétique et l'efficacité de la rispéridone.

## **Exemples**

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

### **Effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique de la rispéridone**

#### **Antibiotiques :**

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

#### **Anticholinestérasiques :**

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

#### **Antiépileptiques :**

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

#### **Antifongiques :**

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

#### **Antipsychotiques :**

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

#### Antiviraux :

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

#### Bêta-bloquants :

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

#### Inhibiteurs des canaux calciques :

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

#### Médicaments gastro-intestinaux :

- Antagonistes des récepteurs H2 : la cimétidine et la ranitidine, deux faibles inhibiteurs du CYP2D6 et CYP3A4, ont augmenté la biodisponibilité de la rispéridone, mais seulement marginalement celle de la fraction antipsychotique active.

#### ISRS et les antidépresseurs tricycliques :

- La fluoxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente la concentration plasmatique de la rispéridone, mais à un moindre degré celle de la fraction antipsychotique active.
- La paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente les concentrations plasmatiques de la rispéridone, mais, à des doses allant jusqu'à 20 mg/jour, à un moindre degré celles de la fraction antipsychotique active. Cependant, des doses plus élevées de paroxétine peuvent augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.
- Les antidépresseurs tricycliques peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone mais pas celles de la fraction antipsychotique active. L'amitriptyline n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique de la rispéridone ou de la fraction antipsychotique active.
- La sertraline, un faible inhibiteur du CYP2D6, et la fluvoxamine, un faible inhibiteur du CYP3A4, à des doses allant jusqu'à 100 mg/jour ne sont pas associés à des modifications cliniquement significatives des concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone. Cependant, des doses supérieures à 100 mg/jour de sertraline ou de fluvoxamine peuvent augmenter les concentrations de la fraction antipsychotique active de la rispéridone.

#### Effet de la rispéridone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

### Antiépileptiques :

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

### Antipsychotiques :

- L'aripiprazole, substrat du CYP2D6 et CYP3A4 : 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.

### Glucosides digitaliques :

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

### Lithium :

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

## **Utilisation concomitante de rispéridone et de furosémide**

Voir rubrique 4.4 concernant l'augmentation de la mortalité chez le patient âgé dément traité de façon concomitante par le furosémide.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la rispéridone chez la femme enceinte. La rispéridone n'a pas montré d'effet tératogène au cours des études réalisées chez l'animal mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'espèce humaine est inconnu.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont la rispéridone) pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

La rispéridone ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité manifeste. Lorsque l'arrêt est nécessaire au cours de la grossesse, il ne doit pas être réalisé de façon soudaine.

### **Allaitement**

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

## Fertilité

Comme avec d'autres médicaments antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2, la rispéridone 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.

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

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

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

### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (fréquence  $\geq 10\%$ ) sont : parkinsonisme, sédation/somnolence, céphalée, et insomnie.

Les effets indésirables apparus dose-dépendants incluaient le parkinsonisme et l'akathisie.

Les EI suivants sont tous les EI rapportés au cours des essais cliniques et après commercialisation. Les termes et fréquences suivants sont utilisés : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), et très rare ( $< 1/10\ 000$ ), et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

<b>Effets indésirables par système organe et fréquence.</b>	
<b>Infections et infestations</b>	
Fréquent	Pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, infection auriculaire, grippe
Peu fréquent	Infection des voies respiratoires, cystite, infection oculaire, amygdalite, onychomycose, cellulite, infection localisée, infection virale, acarodermatite
Rare	Infection
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Peu fréquent	Neutropénie, diminution de la numération des globules blancs, thrombocytopénie, anémie, diminution de l'hématocrite, augmentation de la numération des éosinophiles
Rare	Agranulocytose <sup>C</sup> ,
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Rare	Réaction anaphylactique <sup>C</sup>
<b>Affections endocriniennes</b>	
Fréquent	Hyperprolactinémie <sup>a</sup>
Rare	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, présence de glucose urinaire

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent	Prise de poids, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit
Peu fréquent	Diabète <sup>b</sup> , hyperglycémie, polydipsie, perte de poids, anorexie, augmentation du cholestérol sanguin
Rare	Intoxication à l'eau <sup>c</sup> , hypoglycémie, hyperinsulinémie <sup>c</sup> , augmentation des triglycérides sanguins
Très rare	Acidocétose diabétique
<b>Affections psychiatriques</b>	
Très fréquent	Insomnie <sup>d</sup>
Fréquent	Trouble du sommeil, agitation, dépression, anxiété
Peu fréquent	Manie, état confusionnel, diminution de la libido, nervosité, cauchemar
Rare	Catatonie, somnambulisme, trouble des conduites alimentaires lié au sommeil, émoussement affectif, anorgasmie
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent	Sédation, somnolence, parkinsonisme <sup>d</sup> , céphalée
Fréquent	Akathisie <sup>d</sup> , dystonie <sup>d</sup> , sensations vertigineuses, dyskinésie <sup>d</sup> , tremblement
Peu fréquent	Dyskinésie tardive, ischémie cérébrovasculaire, absence de réponse aux stimuli, perte de conscience, diminution de l'état 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,
Rare	Syndrome malin des neuroleptiques, trouble cérébrovasculaire, coma diabétique, titubation céphalique
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent	Vision trouble, conjonctivite
Peu fréquent	Photophobie, sécheresse oculaire, larmoiement accru, hyperémie oculaire
Rare	Glaucome, trouble du mouvement oculaire, révulsion oculaire, croûtes au bord de la paupière, syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire) <sup>c</sup>
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent	Vertiges, acouphènes, douleur auriculaire
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent	Tachycardie
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction, allongement de l'intervalle QT, bradycardie, électrocardiogramme anormal, palpitations
Rare	Arythmie sinusale
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique, bouffées de chaleur
Rare	Embolie pulmonaire, thrombose veineuse
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	

Fréquent	Dyspnée, douleur pharyngolaryngée, toux, épistaxis, <del>toux</del> , congestion nasale
Peu fréquent	Pneumonie d'aspiration, congestion pulmonaire, encombrement des voies respiratoires, râles, sifflements, dysphonie, trouble respiratoire.
Rare	Syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Douleur abdominale, gêne abdominale, vomissements, nausées, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire
Peu fréquent	Incontinence fécale, fécalome, gastro-entérite, dysphagie, flatulences
Rare	Pancréatite, occlusion intestinale, gonflement de la langue, chéilite
Très rare	Iléus
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Peu fréquent	Augmentation des transaminases, augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques
Rare	Jaunisse
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent	Éruption, érythème
Peu fréquent	Urticaire, prurit, alopecie, hyperkératose, eczéma, sécheresse cutanée, décoloration de la peau, acné, dermatite séborrhéique, affection cutanée, lésion cutanée
Rare	Toxidermie, pellicules
Très rare	Angio-?dème
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent	Spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, douleur dorsale, arthralgie
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, posture anormale, raideur articulaire, enflure des articulations, faiblesse musculaire, douleur cervicale,
Rare	Rhabdomyolyse
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquent	Incontinence urinaire
Peu fréquent	Pollakiurie, rétention urinaire, dysurie
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>	
Rare	Syndrome de sevrage néonatal <sup>c</sup>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Peu fréquent	Dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, aménorrhée, trouble menstruel <sup>d</sup> , gynécomastie, galactorrhée, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire, gêne mammaire, écoulement vaginal
Rare	Priapisme <sup>c</sup> , menstruation retardée, engorgement mammaire, accroissement mammaire, écoulement mammaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent	?dème <sup>d</sup> , pyrexie, douleur thoracique, asthénie, fatigue, douleur

Peu fréquent	?dème de la face, frissons, augmentation de la température corporelle, démarche anormale, soif, gêne thoracique, malaise, sensation anormale, gêne
Rare	Hypothermie, diminution de la température corporelle, froideur des extrémités, syndrome de sevrage médicamenteux, induration <sup>c</sup> ,
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	
Fréquent	Chute
Peu fréquent	Douleur liée aux procédures

<sup>a</sup> Une hyperprolactinémie peut dans certains cas conduire à une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une anovulation, une galactorrhée, un trouble de la fertilité, une diminution de la libido et un dysfonctionnement érectile.

<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.

<sup>c</sup> Non observé lors des études cliniques avec la rispéridone mais observé dans l'environnement post-commercialisation avec la rispéridone.

<sup>d</sup> Le trouble extrapyramidal peut inclure : parkinsonisme (hypersécrétion salivaire, rigidité 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), akathisie (akathisie, impatiences, hyperkinésie, et syndrome des jambes sans repos), tremblement, dyskinésie (dyskinésie, secousses musculaires, choréoathétose, athétose et myoclonie), dystonie.

La dystonie inclut dystonie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, révulsion oculaire, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, pleurothotonus, spasme de la langue, et trismus.

Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes est inclus, lesquels n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale.

L'insomnie inclut : insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit.

La convulsion inclut : crise de Grand mal.

Le trouble menstruel inclut : menstruation irrégulière, oligoménorrhée.

L'?dème inclut : ?dème généralisé, ?dème périphérique, ?dème qui prend le godet.

### Effets indésirables observés avec les formulations à base de palipéridone

La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone. Par conséquent, les profils des effets indésirables de ces composés (incluant les deux formulations orale et injectable) s'appliquent l'un à l'autre. En plus des effets indésirables ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation de produits à base de palipéridone et peuvent être attendus avec la rispéridone.

Affections cardiaques : syndrome de tachycardie en posture orthostatique.

Effets de classe

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

Thrombo-embolie veineuse

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

#### Prise de poids

Les pourcentages de patients adultes schizophrènes traités par la rispéridone et placebo et atteignant le critère de prise de poids  $\geq 7$  % ont été comparés dans une analyse d'essais poolés contrôlés versus placebo d'une durée de 6 à 8 semaines, montrant une incidence significativement plus élevée de prise de poids dans le groupe de la rispéridone (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  $\geq 7$  % en fin d'étude était comparable dans les groupes rispéridone (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 à 12 ans est de 3 à 5 kg par an. Entre 12 et 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.

#### Information complémentaire sur des populations particulières

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 :

##### **Patients âgés déments**

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  $\geq 5$  % chez les patients âgés déments et avec une fréquence au moins double de la fréquence observée dans d'autres populations adultes : infection urinaire,  $\geq$ dème périphérique, léthargie et toux.

##### **Population pédiatrique**

En règle générale, on peut présumer que les effets indésirables chez les enfants sont de nature similaire à ceux observés chez les adultes.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence  $\geq 5$  % 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, vomissements, infections respiratoires hautes, congestion nasale, douleurs abdominales, sensation de vertige, toux, pyrexie, tremblement, diarrhée et énurésie.

Les effets à long terme du traitement par rispéridone sur la maturation sexuelle et la taille n'ont pas été suffisamment étudiés (voir rubrique 4.4 « Population pédiatrique»).

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via 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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

## 4.9. Surdosage

### Symptômes

En général, les signes et symptômes rapportés sont ceux résultant d'une exacerbation des effets pharmacologiques connus de la rispéridone. Ils incluent somnolence et sédation, tachycardie et hypotension, et symptômes extrapyramidaux. Au cours de surdosages, un allongement de l'intervalle QT et des convulsions ont été rapportés. Des torsades de pointes ont été rapportées dans le cadre de surdosage associant la rispéridone et la paroxétine.

En cas de surdosage aigu, l'implication possible de plusieurs médicaments doit être prise en compte.

### Traitement

Établir et maintenir l'accès aux voies aériennes supérieures et assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. Un lavage gastrique (après intubation, si le patient est inconscient) et l'administration de charbon activé ainsi qu'un laxatif doivent être envisagés uniquement lorsque la prise du médicament est intervenue moins d'une heure avant. La surveillance cardiovasculaire doit commencer immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique en continu pour détecter d'éventuelles arythmies.

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANTIPSYCHOTIQUES, code ATC: N05AX08.**

#### Mécanisme d'action

La rispéridone est un antagoniste mono-aminergique sélectif possédant des propriétés uniques. Elle a une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub>. La rispéridone se lie également aux récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques et, à un moindre degré, aux récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> et alpha<sub>2</sub>-adrénergiques. La rispéridone n'a pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques. Bien que la rispéridone soit un puissant antagoniste D<sub>2</sub>, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle diminue moins la motricité et entraîne moins de catalepsie que les neuroleptiques conventionnels. L'équilibre entre l'antagonisme sérotoninergique central et l'antagonisme dopaminergique peut diminuer la susceptibilité aux effets extrapyramidaux et élargit l'effet thérapeutique aux symptômes négatifs et affectifs de la schizophrénie.

#### Effets pharmacodynamiques

##### Schizophrénie

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement de courte durée de la schizophrénie a été établie dans 4 études, d'une durée de 4 à 8 semaines, dans lesquelles 2 500 patients répondant aux critères de schizophrénie du DSM-IV ont été inclus. Dans une étude de 6 semaines, contrôlée versus placebo comprenant une adaptation posologique jusqu'à des doses de 10 mg/j 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 versus placebo

portant sur 4 doses fixes de rispéridone (2, 6, 10 et 16 mg/j, 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/j, administrées 2 fois par jour), 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 versus placebo comparant deux doses fixes de rispéridone (4 et 8 mg/j administrées une fois par jour), les deux groupes rispéridone étaient supérieurs au placebo sur plusieurs items de la PANSS, incluant le score total PANSS et un critère de réponse (>20 % de diminution du score total PANSS). Dans une étude à long terme, les patients ambulatoires adultes répondant majoritairement aux critères de schizophrénie du DSM-IV et qui avaient été cliniquement stables pendant au moins 4 semaines sous un médicament antipsychotique ont été traités après randomisation par la rispéridone 2 à 8 mg/j ou à l'halopéridol pendant 1 à 2 ans pour évaluer les rechutes. Les patients recevant de la rispéridone ont présenté un délai avant rechute significativement plus long pendant cette période de temps que ceux recevant de l'halopéridol.

### Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires

L'efficacité de la rispéridone en monothérapie dans le traitement en aigu des épisodes maniaques associés au trouble bipolaire de type I a été démontrée dans 3 études en double aveugle, en monothérapie, contrôlées versus placebo portant sur environ 820 patients présentant un trouble bipolaire de type I, selon les critères du DSM-IV. Dans ces 3 études, la rispéridone 1 à 6 mg/j (dose initiale de 3 mg dans deux études et de 2 mg dans une étude) a été significativement supérieure au placebo sur le critère d'évaluation préalablement établi, c'est-à-dire la variation du score total de l'échelle de la Young Mania Rating Scale (YMRS) à 3 semaines par rapport à la valeur initiale. Les résultats sur les critères secondaires d'efficacité étaient généralement cohérents avec les résultats sur le critère primaire.

Le pourcentage de patients présentant une diminution ≥50 % du score total à la YMRS à 3 semaines par rapport au score initial était significativement plus élevé pour la rispéridone que pour le placebo. Une des 3 études comportait un bras halopéridol et une phase d'entretien en double aveugle de 9 semaines. L'efficacité a été maintenue pendant la phase d'entretien de 9 semaines en double aveugle. La variation du score total YMRS par rapport à la valeur initiale a montré une amélioration continue et a été comparable entre la rispéridone et l'halopéridol à la semaine 12.

L'efficacité de la rispéridone associée aux thymorégulateurs a été démontrée dans le traitement de l'accès maniaque dans une des deux études de 3 semaines en double aveugle chez environ 300 patients répondant aux critères de trouble bipolaire de type I du DSM-IV. Dans une étude de 3 semaines, la rispéridone à la dose de 1 à 6 mg/j (dose initiale 2 mg/j), associée au lithium ou au valproate, a été supérieure au lithium ou au valproate seuls en fin d'étude sur le critère primaire prédéfini, c'est-à-dire la variation du score total YMRS par rapport à la ligne de base à la 3<sup>e</sup> semaine. Dans une seconde étude de 3 semaines, la rispéridone à la dose de 1 à 6 mg/jour (dose initiale 2 mg/jour), associée au lithium, au valproate ou à la carbamazépine, n'a pas été supérieure au lithium, au valproate ou à la carbamazépine seuls dans la réduction du score total YMRS. Une explication possible de l'échec de cette étude a été l'induction par la carbamazépine de la clairance de la rispéridone et de la 9-hydroxy-rispéridone résultant en des taux sub-thérapeutiques de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone. En excluant le groupe carbamazépine de l'analyse post-hoc, la rispéridone associée au lithium ou au valproate était supérieure au lithium ou au valproate seuls sur la réduction du score total de la YMRS.

### Agressivité persistante dans la démence

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement des symptômes psychocomportementaux de la démence (SCPD), qui inclut des troubles comportementaux tels qu'agressivité, agitation, psychose, déambulation et troubles affectifs, a été démontrée dans 3 études, en double aveugle,

contrôlées versus placebo chez 1 150 patients âgés avec une démence modérée à sévère. Une étude a été réalisée à doses fixes de 0,5, 1, et 2 mg/j. Deux études à doses variables incluant des groupes de doses de rispéridone comprises entre 0,5 et 4 mg/j et 0,5 et 2 mg/j, respectivement. La rispéridone a montré une efficacité statistiquement et cliniquement supérieure dans le traitement de l'agressivité et, à un moindre degré, dans l'agitation et dans la psychose chez des patients âgés déments (tels que mesurée par la Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale BEHAVE-AD [BEHAVE-AD] et au Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]). L'effet thérapeutique de la rispéridone était indépendant du score du Mini-Mental State Examination (MMSE) (et par conséquent de la sévérité de la démence) ; des propriétés sédatives de la rispéridone ; de la présence ou de l'absence de psychose ; et du type de démence, maladie d'Alzheimer, démence vasculaire ou mixte (voir également rubrique 4.4).

## **Population pédiatrique**

### Trouble des conduites

L'efficacité de la rispéridone dans le traitement à court terme des comportements perturbateurs a été démontrée au cours de deux études contrôlées versus placebo chez environ 240 patients âgés de 5 à 12 ans présentant des troubles de comportement perturbateur (TCP) selon les critères du DSM-IV et un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental / trouble de l'apprentissage léger ou modéré. Dans les deux études, la rispéridone aux doses de 0,02 à 0,06 mg/kg/j était significativement supérieure au placebo sur le critère principal d'efficacité pré-établi, c'est-à-dire la variation par rapport à la valeur initiale de la sous-échelle Problème de Conduites de la Ninsonger-Child Behavior Rating Form (N-CBRF) à la semaine 6.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

La rispéridone est métabolisée en 9-hydroxy-rispéridone, qui a une activité pharmacologique comparable à celle de la rispéridone (voir Biotransformation et élimination).

### **Absorption**

La rispéridone est complètement absorbée après administration orale, atteignant le pic des concentrations plasmatiques en 1 à 2 heures. La biodisponibilité orale absolue de la rispéridone est de 70 % (CV=25 %). La biodisponibilité orale relative de la rispéridone à partir du comprimé est de 94 % (CV = 10 %) comparé à une solution. L'absorption n'est pas modifiée par la nourriture et, en conséquence, la rispéridone peut être prise avec ou en dehors des repas. L'état d'équilibre de la rispéridone est atteint en 1 jour chez la majorité des patients. L'état d'équilibre de la 9-hydroxy-rispéridone est atteint après 4-5 jours de traitement.

### **Distribution**

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

### **Biotransformation et Élimination**

La rispéridone est métabolisée par le CYP2D6 en 9-hydroxy-rispéridone, dont l'activité pharmacologique est similaire à celle de la rispéridone. L'ensemble rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone constitue la fraction antipsychotique active. Le CYP2D6 est soumis au polymorphisme génétique. Les métaboliseurs rapides du CYP2D6 métabolisent rapidement la rispéridone en 9-hydroxy-rispéridone, alors que les métaboliseurs lents du CYP2D6 la métabolisent beaucoup plus lentement. Bien que les métaboliseurs rapides aient des

concentrations plus faibles en rispéridone et plus élevées en 9-hydroxy-rispéridone que les métaboliseurs lents, la pharmacocinétique de l'ensemble rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone (c'est-à-dire de la fraction antipsychotique active), après administrations uniques et répétées, est similaire chez les métaboliseurs rapides et lents du CYP2D6.

Une autre voie métabolique de la rispéridone est la N-déalkylation. Les études in vitro sur microsomes de foies humains ont montré que la rispéridone à des concentrations plasmatiques cliniquement significatives n'inhibe pas de manière substantielle le métabolisme des médicaments métabolisés par les iso-enzymes du cytochrome P450, incluant le CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, et CYP3A5. Une semaine après l'administration, 70 % de la dose est excrétée dans les urines et 14 % dans les fèces. Dans les urines, la rispéridone plus la 9-hydroxy-rispéridone représentent 35-45 % de la dose. Le reste correspond à des métabolites inactifs. Après administration orale à des patients psychotiques, la rispéridone est éliminée avec une demi-vie d'environ 3 heures. La demi-vie d'élimination de la 9-hydroxy-rispéridone et de la fraction antipsychotique active est de 24 heures.

### **Linéarité/non-linéarité**

Les concentrations plasmatiques de la rispéridone sont dose-proportionnelles dans la gamme des doses thérapeutiques.

### **Sujet âgé, insuffisant hépatique et insuffisant rénal**

Une étude pharmacocinétique avec rispéridone par voie orale à dose unique a montré des concentrations plasmatiques de la fraction antipsychotique active plus élevées en moyenne de 43 %, une demi-vie plus longue de 38 % et une diminution de 30 % de la clairance de la fraction antipsychotique active chez le sujet âgé.

Chez les adultes présentant une altération modérée de la fonction rénale, la clairance de la fraction active était d'environ 48 % de la clairance des jeunes adultes sains. 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.

### **Population pédiatrique**

La pharmacocinétique de la rispéridone, de la 9-hydroxy-rispéridone et de la fraction antipsychotique active chez l'enfant est similaire à celle de l'adulte.

### **Sexe, origine ethnique et tabagisme**

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

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Dans les études de toxicité (sub)chronique, dans lesquelles l'administration a débuté chez des rats et des chiens sexuellement immatures, des effets dose-dépendants ont été observés au niveau du tractus génital des mâles et des femelles et des glandes mammaires. Ces effets sont liés à une augmentation de la prolactine, résultant d'un blocage par la rispéridone de l'activité des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. De plus, les études sur culture de tissus suggèrent que la croissance cellulaire pourrait être stimulée par la prolactine dans les tumeurs du sein chez l'Homme.

La rispéridone n'est pas tératogène chez le rat et le lapin. Au cours des études de reproduction réalisées chez le rat avec la rispéridone, des effets indésirables ont été observés sur le comportement lors de l'accouplement des parents et sur le poids de naissance et la survie de la progéniture.

Chez les rats, une exposition intra-utérine à la rispéridone a été associée à des déficits cognitifs chez l'adulte. D'autres antagonistes dopaminergiques, lorsqu'ils ont été administrés à des animaux gravides, ont entraîné des effets délétères sur les capacités de développement moteur et d'apprentissage de la progéniture.

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.

La rispéridone ne s'est pas révélée génotoxique sur une batterie de tests.

Dans les études de cancérogenèse orale réalisées avec la rispéridone chez le rat et chez la souris, il a été observé une augmentation de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris), des adénomes du pancréas endocrine (rat) et de la glande mammaire (chez les deux espèces). Ces tumeurs peuvent être dues à un antagonisme dopaminergique D<sub>2</sub> prolongé et à une hyperprolactinémie. La signification de ces données tumorales chez les rongeurs en termes de risque pour l'espèce humaine est inconnue. In vitro et in vivo, les modèles animaux montrent que des doses élevées de rispéridone peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT, qui a été associé à une augmentation théorique du risque de torsades de pointes chez les patients.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose, dioxyde de titane (E171), propylène glycol, talc, laque aluminique jaune de quinoléine (E104), laque aluminique Indigotine (E132).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

Plaquette : 36 mois.

Flacon : 2 ans. Après ouverture, à utiliser dans les 180 jours.

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Plaquette : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Flacon : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

20, 28, 30, 50, 56, 60 ou 100 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

28x1, 30x1, 56x1, 60x1 ou 100x1 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Aluminium) en blister unitaire.

30, 60, 100, 250 comprimés pelliculés en flacon (PEHD) avec un bouchon en polypropylène.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

VIATRIS SANTE  
1, RUE DE TURIN  
69007 LYON

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 390 483 1 4 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 390 484 8 2 : 28x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 390 485 4 3 : 30x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 574 156 3 1 : 60x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 279 528 0 7 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 279 529 7 5 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 279 530 5 7 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/ Aluminium).
- 34009 586 848 2 1 : 100x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 303 059 8 0 : 30 comprimés (flacon PEHD).

- 34009 303 059 9 7 : 60 comprimés (flacon PEHD).
- 34009 551 047 6 6 : 100 comprimés (flacon PEHD).
- 34009 551 047 7 3 : 250 comprimés (flacon PEHD).

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.