

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OKEDI 75 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

OKEDI 100 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

OKEDI 75 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Une seringue préremplie contient 75 mg de rispéridone.

OKEDI 100 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Une seringue préremplie contient 100 mg de rispéridone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

*Seringue préremplie de poudre*

Poudre fluide blanche à blanc-jaunâtre.

*Seringue préremplie de solvant pour reconstitution*

Solution transparente.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

OKEDI est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

OKEDI doit être administré tous les 28 jours par injection intramusculaire (IM).

OKEDI doit être instauré en fonction du contexte clinique du patient :

*Patients ayant précédemment répondu à la rispéridone et qui sont actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux (symptômes psychotiques légers à modérés)*

Chez les patients stabilisés avec de la rispéridone orale, le relais par OKEDI peut être effectué sans ajustement de la posologie préalable.

Chez les patients stabilisés par d'autres antipsychotiques oraux (autres que la rispéridone), la dose de rispéridone orale doit être ajustée avant l'instauration du traitement par OKEDI. La durée de la période de titration doit être suffisamment longue (au moins 6 jours) pour permettre de confirmer la tolérance et la réponse à la rispéridone.

### *Patients n'ayant jamais été traités par de la rispéridone orale*

Chez les patients candidats à un traitement par OKEDI n'ayant PAS reçu de traitement antérieur par rispéridone, il convient de confirmer la tolérance et la réponse à la rispéridone avec une période de traitement par rispéridone oral avant l'instauration du traitement par OKEDI. La durée de la période de titration de la dose recommandée est d'au moins 14 jours.

### *Relais de la rispéridone orale par OKEDI*

Les doses recommandées de rispéridone orale et d'OKEDI nécessaires pour maintenir une exposition similaire à la fraction active à l'état d'équilibre sont les suivantes :

Dose <b>antérieure de rispéridone orale</b> de 3 mg/jour – relais par OKEDI 75 mg suspension injectable tous les 28 jours
Dose <b>antérieure de rispéridone orale</b> $\geq$ 4 mg/jour – relais par OKEDI 100 mg suspension injectable tous les 28 jours

OKEDI doit être instauré environ 24 heures après la dernière dose de rispéridone orale. La dose d'OKEDI pourra être ajustée tous les 28 jours. Une dose d'entretien de 75 mg d'OKEDI tous les 28 jours est généralement recommandée. Toutefois, certains patients sont susceptibles de bénéficier d'une dose de 100 mg d'OKEDI tous les 28 jours, en fonction de la réponse clinique du patient et de sa tolérance au traitement. Aucune dose de charge ni aucune dose supplémentaire de rispéridone orale ne sont recommandées lors de l'utilisation d'OKEDI.

### *Relais de la rispéridone de longue durée d'action administrée en injections bimensuelles par OKEDI*

Lors du relais de la rispéridone de longue durée d'action administrée en injections bimensuelles par OKEDI, le traitement par OKEDI doit débuter à la place de la prochaine injection planifiée de rispéridone de longue durée d'action administrée en injections bimensuelles (c'est-à-dire, deux semaines après la dernière injection de rispéridone d'action prolongée par injection bimensuelle). Le traitement par OKEDI doit ensuite être poursuivi à intervalles de 28 jours. Aucun traitement concomitant par rispéridone orale n'est recommandé.

Lors du relais par OKEDI chez des patients antérieurement stabilisés avec de la rispéridone de longue durée d'action administrée en injections bimensuelles, la dose recommandée pour maintenir une exposition similaire à la fraction active à l'état d'équilibre est la suivante :

Rispéridone 37,5 mg de longue durée d'action deux fois par mois relais par OKEDI 75 mg suspension injectable tous les 28 jours
Rispéridone 50 mg de longue durée d'action deux fois par mois relais par OKEDI 100 mg suspension injectable tous les 28 jours

### *Relais d'OKEDI par la rispéridone orale*

En cas de reprise du traitement par la rispéridone orale après un traitement par OKEDI suspension injectable, il convient de prendre en considération les caractéristiques de libération prolongée de la formulation d'OKEDI. De manière générale, il est recommandé de commencer le traitement par la rispéridone orale 28 jours après la dernière administration d'OKEDI.

### *Oubli de doses*

#### *Éviter l'oubli de doses*

Afin d'éviter l'oubli d'une dose administrée à 28 jours, l'injection peut être administrée aux patients jusqu'à 3 jours avant l'échéance de 28 jours. Si l'administration d'une dose est différée d'une semaine, la concentration résiduelle médiane diminue d'environ 50 % pendant cette semaine. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. En cas de report de la dose, l'injection suivante à intervalle de 28 jours doit être programmée en fonction de la date de la dernière injection.

## Populations particulières

### *Sujets âgés*

L'efficacité et la sécurité d'OKEDI chez les sujets âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies pour OKEDI suspension injectable à libération prolongée. OKEDI doit être utilisé avec précaution chez les sujets âgés. La tolérance d'une dose quotidienne  $\geq 3$  mg de rispéridone orale doit être établie de manière fiable avant administration d'OKEDI.

De manière générale, la posologie recommandée de rispéridone chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale est similaire à celle des patients adultes ayant une fonction rénale normale. Toutefois, si cela s'avère approprié sur le plan clinique, il doit être envisagé de commencer par 75 mg d'OKEDI (voir « Insuffisance rénale » ci-après pour les recommandations posologiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale).

### *Insuffisance rénale*

OKEDI n'a pas été systématiquement étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 mL/min), aucun ajustement de la posologie d'OKEDI n'est nécessaire. OKEDI n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine  $< 60$  mL/min).

### *Insuffisance hépatique*

OKEDI n'a pas été systématiquement étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique présentent une augmentation de la concentration plasmatique de la fraction libre de la rispéridone.

OKEDI doit être utilisé avec précaution dans ces populations de patients. Il est recommandé de procéder à une titration minutieuse de la rispéridone orale (en divisant par deux les doses initiales et en appliquant une titration plus lente) avant le début du traitement par OKEDI à la dose de 75 mg, si la tolérance d'une dose orale d'au moins 3 mg est confirmée.

### *Population pédiatrique*

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

## Mode d'administration

OKEDI est destiné à être utilisé par voie intramusculaire uniquement et ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée (voir rubriques 4.4 et 6.6) ou par toute autre voie. Il doit être administré par un professionnel de santé.

OKEDI doit être administré par injection intramusculaire profonde dans le muscle deltoïde ou fessier à l'aide de l'aiguille stérile appropriée. Pour une administration dans le muscle deltoïde, utiliser l'aiguille de 1 pouce en alternant les injections entre les deux bras. Pour une administration dans le muscle fessier, utiliser l'aiguille de 2 pouces en alternant les injections entre les deux muscles fessiers.

La seringue préremplie de poudre d'OKEDI doit être reconstituée à l'aide de la seringue préremplie de solvant qui l'accompagne, juste avant l'administration par injection.

La reconstitution doit être réalisée conformément aux instructions d'utilisation, voir rubrique 6.6. Une reconstitution incorrecte peut nuire à la dissolution de la poudre et, en cas d'administration, un pic de concentration plus élevé de rispéridone dans les premières heures (surdosage) ainsi qu'une ASC plus faible du médicament à pleine dose (sous-dosage) sont possibles.

## **4.3 Contre-indications**

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

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

Chez les patients naïfs de rispéridone, il est recommandé d'établir la tolérance avec de la rispéridone orale avant d'instaurer le traitement par OKEDI (voir rubrique 4.2). Il convient de prendre en compte la caractéristique de libération prolongée du médicament et la longue demi-vie d'élimination de la rispéridone lors de l'évaluation des besoins thérapeutiques et de la nécessité potentielle d'arrêter le traitement.

##### Patients âgés atteints de démence

###### *Augmentation de la mortalité chez les sujets âgés atteints de démence*

OKEDI n'a pas été étudié chez les patients âgés atteints de démence, il ne doit donc pas être utilisé dans cette population de patients. Dans une méta-analyse de 17 études contrôlées portant sur des antipsychotiques atypiques, dont la rispéridone, il a été observé chez les patients âgés atteints de démence traités par des antipsychotiques atypiques une augmentation de la mortalité par rapport aux patients recevant le placebo. Dans des études contrôlées par placebo portant sur la rispéridone orale dans cette population, l'incidence de la mortalité était de 4 % chez les patients traités par rispéridone contre 3,1 % chez les patients recevant le placebo. L'odd ratio (intervalle de confiance exact à 95 %) était de 1,21 (0,7 ; 2,1). L'âge moyen (intervalle) des patients décédés était de 86 ans (intervalle : 67 à 100 ans). Les données de deux études observationnelles conduites à grande échelle ont montré que le risque de mortalité était également légèrement majoré chez les sujets âgés atteints de démence traités par des antipsychotiques conventionnels par rapport aux sujets non traités. Il n'existe pas de données suffisantes pour donner une estimation sûre de l'ampleur précise de ce risque. La cause de l'augmentation de ce risque n'est pas non plus connue. L'imputabilité de ces observations d'augmentation de la mortalité dans les études observationnelles à la substance active antipsychotique plutôt qu'à certaine(s) caractéristique(s) des patients n'est pas claire.

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

Dans des études contrôlées par placebo portant sur la rispéridone chez des patients âgés atteints de démence, il a été observé une incidence plus élevée de la mortalité chez les patients traités par furosémide plus rispéridone (7,3 % ; âge moyen : 89 ans, intervalle 75 à 97 ans) par rapport aux patients traités par rispéridone en monothérapie (3,1 % ; âge moyen : 84 ans, intervalle : 70 à 96 ans) ou par furosémide en monothérapie (4,1 % ; âge moyen : 80 ans, intervalle : 67 à 90 ans). L'augmentation de la mortalité chez les patients traités par furosémide plus rispéridone a été observée dans deux des quatre études 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 cette observation et aucun profil uniforme des causes de décès n'a été observé. Toutefois, il convient de faire preuve de prudence et le rapport bénéfice/risque de cette association ou d'un traitement concomitant par d'autres diurétiques puissants doit être pris en compte avant toute décision d'utilisation. Il n'a pas été observé d'augmentation de la mortalité chez les patients recevant de façon concomitante d'autres diurétiques avec la rispéridone. Quel que soit le traitement, la déshydratation était un facteur de risque global de mortalité et doit donc être soigneusement évitée chez les patients âgés atteints de démence.

##### Effets indésirables cérébrovasculaires

Dans des études cliniques randomisées, contrôlées par placebo menées dans la population de patients atteints de démence traités par certains antipsychotiques atypiques, un risque de survenue d'effets indésirables cérébrovasculaires (EICV) environ 3 fois supérieur a été observé. L'analyse des données poolées de six études contrôlées par placebo portant sur la rispéridone chez des patients principalement âgés (> 65 ans) atteints de démence a montré que des EICV (graves et non graves, combinés) sont survenus chez 3,3 % (33/1 009) des patients traités par rispéridone et chez 1,2 % (8/712) des patients recevant le placebo. L'odd ratio (intervalle de confiance exact à 95 %) était de

2,96 (1,34 ; 7,50). Le mécanisme de cette augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue pour d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients.

OKEDI doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risques d'accident vasculaire cérébral.

#### Hypotension orthostatique

En raison des propriétés alpha-bloquantes de la rispéridone, une hypotension (orthostatique) peut survenir. Certains cas d'hypotension ou d'hypotension orthostatique ont été rapportés pendant le programme de développement clinique d'OKEDI, à des doses allant de 50 mg à 100 mg. Des cas d'hypotension cliniquement significative ont été observés depuis la commercialisation lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement antihypertenseur. OKEDI doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des risques connus de maladie cardiovasculaire (par exemple, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, anomalies de la conduction, déshydratation, hypovolémie ou maladie cérébrovasculaire). Le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par OKEDI doit être évalué en cas de persistance d'une hypotension orthostatique cliniquement significative.

#### Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose ont été rapportés avec la rispéridone. Une agranulocytose a été très rarement rapportée (< 1/10 000 patients) dans le cadre de la surveillance après commercialisation.

Les patients ayant des antécédents de taux faible de leucocytes cliniquement significatif ou de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse doivent être surveillés pendant les premiers mois de traitement et l'arrêt d'OKEDI doit être envisagé au premier signe d'une baisse cliniquement significative des leucocytes, en l'absence d'autres facteurs causaux.

Les patients présentant une neutropénie cliniquement significative doivent être étroitement surveillés afin de détecter une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et doivent être traités rapidement si de tels signes ou symptômes apparaissent. Chez les patients présentant une neutropénie sévère (nombre absolu de neutrophiles <  $1 \times 10^9/L$ ), le traitement par OKEDI doit être arrêté et le taux de leucocytes doit être surveillé jusqu'à récupération.

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

Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes dopaminergiques ont été associés à l'induction de dyskinésie tardive (DT) 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 DT. Si des signes et symptômes de DT 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 psychostimulant est recommandé (voir rubrique 4.5).

#### Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Un 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 rapportée avec les antipsychotiques. Les signes supplémentaires peuvent inclure une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. En cas de survenue d'un SMN, le traitement par OKEDI doit être arrêté.

## Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy

Les prescripteurs doivent évaluer le rapport bénéfice/risque lors de la prescription d'OKEDI chez des patients présentant une maladie de Parkinson ou une démence à corps de Lewy. La maladie de Parkinson peut s'aggraver avec la rispéridone. Ces deux populations peuvent présenter un risque plus élevé de survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques ainsi qu'une sensibilité accrue aux médicaments antipsychotiques ; ces patients étaient exclus des études cliniques. Les symptômes de cette sensibilité accrue peuvent inclure une confusion, une obnubilation, une instabilité posturale avec chutes fréquentes, en plus des symptômes extrapyramidaux.

## Hyperglycémie et diabète

Des cas d'hyperglycémie, de diabète et d'exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportés au cours du traitement par la rispéridone. Dans certains cas, une prise de poids antérieure avait 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 à l'utilisation des antipsychotiques. L'apparition de symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doit être surveillée chez les patients traités par OKEDI. Par ailleurs, les patients diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de détecter une détérioration du contrôle glycémique.

## Prise de poids

Une prise de poids 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, troubles de la fertilité, diminution de la libido, dysfonction érectile, galactorrhée).

Les études sur culture de tissus suggèrent que la croissance cellulaire pourrait être stimulée par la prolactine dans les tumeurs mammaires humaines. Bien qu'aucune association claire avec l'administration d'antipsychotiques n'ait été établie à ce jour dans les études cliniques et épidémiologiques, la prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents médicaux significatifs. OKEDI doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hyperprolactinémie préexistante 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. La prudence s'impose lorsque la rispéridone est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, ayant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, présentant une bradycardie ou des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), car cela peut augmenter le risque d'effets arythmogènes, ainsi qu'en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

## Convulsions

OKEDI doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions ou présentant d'autres pathologies susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène.

### Priapisme

Un priapisme peut survenir au cours du traitement par OKEDI du fait des propriétés alpha-bloquantes du médicament.

### Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité de l'organisme à diminuer la température corporelle centrale a été imputée aux médicaments antipsychotiques. La prudence est recommandée en cas de prescription d'OKEDI à des patients présentant certaines conditions pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, par exemple activité 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 symptômes d'un surdosage de certains médicaments ou de pathologies telles qu'une occlusion intestinale, un syndrome de Reye et une tumeur cérébrale.

### Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque possibles de TEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement par OKEDI et des mesures préventives doivent être prises.

### Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) ont été observés lors d'une chirurgie de la cataracte chez des patients traités par la rispéridone (voir rubrique 4.8).

Le SIHP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'intervention. L'utilisation actuelle ou antérieure de médicaments ayant un effet antagoniste des récepteurs alpha 1-adrénrgiques 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 la chirurgie de la cataracte n'a pas été établi et doit être évalué par rapport au risque d'arrêt du traitement antipsychotique.

### Hypersensibilité

Bien que la tolérance de la rispéridone orale doive être établie avant l'instauration d'un traitement chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement antérieur par rispéridone, des réactions anaphylactiques ont été rapportées dans de rares cas depuis la commercialisation avec la rispéridone parentérale chez des patients qui avaient toléré antérieurement la rispéridone orale. Si des réactions d'hypersensibilité surviennent, le traitement par OKEDI doit être arrêté ; des mesures de soutien générales doivent être instaurées en fonction du tableau clinique et le patient doit être surveillé jusqu'à la résolution des signes et symptômes.

### Reconstitution et administration

Un manque d'efficacité peut se manifester en cas de reconstitution incorrecte (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Il convient de faire preuve de prudence pour éviter toute injection accidentelle d'OKEDI dans un vaisseau sanguin ou dans le tissu sous-cutané. En cas d'administration par voie intraveineuse, il est

attendu qu'une formation solide se constitue immédiatement en raison des caractéristiques d'OKEDI, entraînant une obstruction de l'aiguille. Un épisode hémorragique est donc susceptible d'apparaître au site d'injection. En cas d'administration sous-cutanée, l'injection pourrait être plus douloureuse et une libération plus lente de la rispéridone est attendue.

Si une dose est administrée par erreur par voie intraveineuse ou sous-cutanée, l'administration de la dose ne doit pas être répétée, car il est difficile d'estimer l'exposition au médicament en résultant. Le patient doit être étroitement surveillé et pris en charge en fonction du tableau clinique jusqu'à la prochaine injection d'OKEDI, programmée 28 jours plus tard.

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

Les interactions d'OKEDI administré de façon concomitante avec d'autres médicaments n'ont pas été évaluées. Les données relatives aux interactions mentionnées dans cette rubrique reposent sur des études réalisées avec la rispéridone par voie orale.

##### Interactions pharmacodynamiques

###### *Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT*

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

###### *Médicaments d'action centrale et alcool*

OKEDI doit être utilisé avec précaution en association avec d'autres substances d'action centrale, en particulier l'alcool, les opioïdes, les antihistaminiques et les benzodiazépines du fait d'une augmentation du risque d'effet sédatif.

###### *Lévodopa et agonistes dopaminergiques*

OKEDI est susceptible d'antagoniser l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Si l'association est jugée nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose minimale efficace de chaque traitement doit être prescrite.

###### *Médicaments ayant un effet hypotenseur*

Des cas d'hypotension cliniquement significative ont été observés depuis la commercialisation lors de l'utilisation concomitante de rispéridone et d'un traitement antihypertenseur.

###### *Psychostimulants*

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

###### *Palipéridone*

L'utilisation concomitante d'OKEDI et de palipéridone n'est pas recommandée, car la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et l'association des deux produits est susceptible d'entraîner une exposition additionnelle à la fraction active.

##### Interactions pharmacocinétiques

OKEDI est principalement métabolisée par le cytochrome P (CYP) 2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. La rispéridone et son métabolite actif 9-hydroxy-rispéridone sont tous deux des substrats de la glycoprotéine P (P-gp). Les substances qui modifient l'activité du CYP2D6, ou les

substances qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs puissants de l'activité du CYP3A4 et/ou de la P-gp sont susceptibles d'influer sur la pharmacocinétique de la fraction active de la rispéridone.

#### *Inhibiteurs puissants du CYP2D6*

L'administration concomitante d'OKEDI avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 peut augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone, mais à un moindre degré celles de la fraction active. Des doses élevées d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (par exemple paroxétine, voir ci-après) peuvent augmenter les concentrations de la fraction active de la rispéridone. Il est attendu que d'autres inhibiteurs du CYP2D6 tels que la quinidine puissent modifier les concentrations plasmatiques de la rispéridone de la même manière. Le prescripteur doit réévaluer la posologie d'OKEDI lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement concomitant par paroxétine, quinidine ou par un autre inhibiteur puissant du CYP2D6, particulièrement à des doses élevées.

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

L'administration concomitante d'OKEDI avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de la fraction active de la rispéridone. Le prescripteur doit réévaluer la posologie d'OKEDI lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement concomitant par itraconazole ou par un autre inhibiteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp.

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

L'administration concomitante d'OKEDI avec un inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp peut diminuer les concentrations plasmatiques de la fraction active de la rispéridone. Le prescripteur doit réévaluer la posologie d'OKEDI lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement concomitant par carbamazépine ou par un autre inducteur puissant du CYP3A4 et/ou de la P-gp. Les inducteurs du CYP3A4 exercent leur effet de manière temps-dépendante et au moins 2 semaines peuvent être nécessaires avant qu'ils n'atteignent leur effet maximal après introduction. À l'inverse, à l'arrêt du traitement, la diminution de l'induction du CYP3A4 peut prendre au moins 2 semaines.

#### *Médicaments fortement liés aux protéines*

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

En cas d'utilisation concomitante de médicaments, le libellé du produit correspondant doit être consulté pour des informations sur la voie métabolique et sur la nécessité éventuelle d'ajuster la posologie.

#### Exemples

Des exemples de médicaments susceptibles d'interagir avec la rispéridone ou qui se sont avérés ne pas interagir avec la rispéridone sont répertoriés ci-après :

#### *Effet d'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 active.
- La rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, a diminué les concentrations plasmatiques de la fraction active.

Anticholinestérasiques :

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

Antiépileptiques :

- Il a été démontré que la carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur de la P-gp, diminuait les concentrations plasmatiques de la fraction active de la rispéridone. Des effets similaires peuvent être observés avec par exemple la phénytoïne et le phénobarbital qui sont aussi des inducteurs de l'enzyme hépatique CYP3A4 et de la glycoprotéine P.

- Le topiramate a modérément réduit la biodisponibilité de la rispéridone, mais pas celle de la fraction 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 administré à la dose de 200 mg/jour a augmenté d'environ 70 % les concentrations plasmatiques de la fraction active, 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 administré à la dose de 200 mg/jour a augmenté les concentrations plasmatiques de la rispéridone et a diminué les concentrations plasmatiques de la 9-hydroxy-rispéridone.

#### Antipsychotiques :

- Les phénothiazines sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone, mais pas celles de la fraction active.

#### Antiviraux :

- Inhibiteurs de la protéase : il n'existe pas de données d'étude formelle ; toutefois, étant donné que le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur faible du CYP2D6, le ritonavir et les inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir sont susceptibles d'augmenter les concentrations de la fraction active de la rispéridone.

#### Bêtabloquants :

- Certains bêtabloquants peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la rispéridone, mais pas celles de la fraction active.

#### Inhibiteurs 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 active.

#### Médicaments gastro-intestinaux :

- Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> : la cimétidine et la ranitidine, deux inhibiteurs faibles du CYP2D6 et du CYP3A4, ont augmenté la biodisponibilité de la rispéridone, mais seulement de manière marginale celle de la fraction active.

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

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

#### Antiépileptiques :

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

#### Antipsychotiques :

- Aripiprazole, un substrat du CYP2D6 et CYP3A4 : la rispéridone en comprimés ou injectable n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'ensemble, aripiprazole et son métabolite actif, le déhydroaripiprazole.

#### Glucosides digitaliques :

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

#### Lithium :

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

## Utilisation concomitante de rispéridone et de furosémide

Voir la rubrique 4.4 pour des informations sur l'augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence recevant de façon concomitante du furosémide.

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

#### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la rispéridone chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

OKEDI ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

#### Allaitement

Des données physico-chimiques suggèrent une excrétion de la rispéridone/de ses métabolites dans le lait maternel.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par OKEDI en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

#### Fertilité

La rispéridone augmente le taux de prolactine. L'hyperprolactinémie est susceptible d'inhiber la GnRH hypothalamique, entraînant une diminution de la sécrétion des gonadotrophines pituitaires. Cela peut à son tour inhiber les fonctions de reproduction en altérant la stéroïdogénèse gonadique chez les patients de sexe masculin et de sexe féminin.

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

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

OKEDI peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en raison des effets potentiels sur le système nerveux et la vision (voir rubrique 4.8). En conséquence, il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que leur sensibilité individuelle soit connue.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans une étude clinique de phase III sont : prolactine sanguine augmentée (11,7 %), hyperprolactinémie (7,2 %), akathisie (5,5 %), céphalées (4,8 %), somnolence (4,1 %), poids augmenté (3,8 %), douleur au site d'injection (3,1 %) et sensations vertigineuses (3,1 %).

### Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables rapportés avec la rispéridone au cours des études cliniques et depuis la commercialisation, par catégorie de fréquence estimée à partir des études cliniques portant sur la rispéridone.

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 ( $< 1/10\ 000$ ).

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

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
<b>Infections et infestations</b>		pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection urinaire, infection de l'oreille, grippe	infection des voies respiratoires, cystite, infection oculaire, amygdalite, onychomycose, cellulite, infection localisée, infection virale, acarodermatite	infection		
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			neutropénie, diminution du taux de leucocytes, thrombopénie, anémie, hématicrite diminué, augmentation du taux d'éosinophiles	agranulocytose <sup>c</sup>		
<b>Affections du système immunitaire</b>			hypersensibilité	réaction anaphylactique <sup>c</sup>		
<b>Affections endocriniennes</b>		hyperprolactinémie <sup>a</sup>		sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, glycosurie		

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		poids augmenté, appétit augmenté, appétit diminué	diabète <sup>b</sup> , hyperglycémie, polydipsie, poids diminué, anorexie, cholestérol sanguin augmenté, triglycérides sanguins augmentés	intoxication à l'eau <sup>c</sup> , hypoglycémie, hyperinsulinémie <sup>c</sup>	acidocétose diabétique	
<b>Affections psychiatriques</b>	insomnie <sup>d</sup>	troubles du sommeil, agitation, dépression, anxiété	manie, état confusionnel, diminution de la libido, nervosité, cauchemars	catatonie, somnambulisme, troubles des conduites alimentaires liés au sommeil, émoussement affectif, anorgasmie		
<b>Affections du système nerveux</b>	parkinsonisme <sup>d</sup> , céphalée	sédation/somnolence, akathisie <sup>d</sup> , dystonie <sup>d</sup> , sensation vertigineuse, dyskinésie <sup>d</sup> , tremblement	dyskinésie tardive, ischémie cérébrale, perte de conscience, convulsion <sup>d</sup> , syncope, hyperactivité psychomotrice, trouble de l'équilibre, coordination anormale, sensation vertigineuse posturale, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, hypoesthésie, paresthésie	syndrome malin des neuroleptiques, trouble cérébrovasculaire, coma diabétique, titubation de la tête, ne répond pas aux stimuli, diminution du niveau de conscience		

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
<b>Affections oculaires</b>		vision trouble, conjonctivite	photophobie, sécheresse oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, hyperémie oculaire	glaucome, anomalie de l'oculomotricité, révulsion oculaire, bord de la paupière croûteux, syndrome de l'iris hypotonique (peropérateur) <sup>c</sup>		
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			vertige, acouphène, douleur auriculaire			
<b>Affections cardiaques</b>		tachycardie	fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, bradycardie, électrocardiogramme anormal, palpitations	arythmie sinusale		
<b>Affections vasculaires</b>		hypertension	hypotension, hypotension orthostatique, bouffée congestive	embolie pulmonaire, thrombose veineuse		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		dyspnée, douleur pharyngolaryngée, toux, congestion nasale	congestion de l'appareil respiratoire, sibilances, épistaxis	syndrome d'apnées du sommeil, hyperventilation, râles, pneumopathie d'inhalation, congestion pulmonaire, dysphonie, trouble respiratoire		

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
<b>Affections gastro-intestinales</b>		douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche, douleur dentaire	incontinence fécale, fécalome, gastro-entérite, dysphagie, flatulences	pancréatite, occlusion intestinale, langue gonflée, chéilite	iléus	
<b>Affections hépatobiliaires</b>			transaminases augmentées, gamma-glutamyl-transférase augmentée, enzyme hépatique augmentée	ictère		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		rash, érythème	urticaire, prurit, alopecie, hyperkératose, eczéma, sécheresse cutanée, altération de la couleur cutanée, acné, dermite séborrhéique <sup>c</sup> , trouble de la peau, lésion de la peau	éruption d'origine médicamenteuse, pellicules	angioedème	syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique <sup>c</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, dorsalgie, arthralgies	créatine phosphokinase sanguine augmentée, anomalie posturale, raideur articulaire, tuméfaction articulaire, faiblesse musculaire, cervicalgie	rhabdomyolyse		
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		incontinence urinaire	pollakiurie, rétention urinaire, dysurie			

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>				syndrome de sevrage de drogue ou de médicament du nouveau-né <sup>c</sup>		
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			dysérection, trouble de l'éjaculation, aménorrhée, trouble menstruel <sup>d</sup> , gynécomastie, galactorrhée, dysfonction sexuelle, douleur mammaire, gêne mammaire, pertes vaginales	priapisme <sup>e</sup> , menstruation retardée, engorgement mammaire, accroissement mammaire, écoulement mammaire		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		œdème <sup>d</sup> , pyrexie, douleur thoracique, asthénie, fatigue, douleur	œdème de la face, frissons, température augmentée, démarche anormale, soif, gêne thoracique, malaise, sensation d'état anormal, gêne	hypothermie, température diminuée, froideur des extrémités, syndrome de sevrage de drogue ou de médicament, induration <sup>c</sup>		

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable					
	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		chute, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection	douleur lors d'une intervention, gêne au site d'injection, érythème au site d'injection			

<sup>a</sup> Une hyperprolactinémie peut dans certains cas entraîner une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée, une anovulation, une galactorrhée, des troubles de la fertilité, une diminution de la libido, une dysérection.

<sup>b</sup> Dans les études contrôlées par placebo, un diabète a été rapporté chez 0,18 % des sujets traités par rispéridone par rapport à un taux de 0,11 % dans le groupe placebo. L'incidence globale dans toutes les études cliniques était de 0,43 % chez tous les sujets traités par rispéridone.

<sup>c</sup> Non observés lors des études cliniques portant sur la rispéridone, mais rapportés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation de la rispéridone.

<sup>d</sup> Des troubles extrapyramidaux peuvent survenir : **parkinsonisme** (ptyalisme, raideur musculo-squelettique, parkinsonisme, écoulement de bave, phénomène de la roue dentée, bradykinésie, hypokinésie, faciès figé, tension musculaire, akinésie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne et réflexe glabellaire anormal, tremblement de repos parkinsonien), **akathisie** (akathisie, impatiences, hyperkinésie et syndrome des jambes sans repos), tremblement, **dyskinésies** (dyskinésie, contractions fasciculaires, choréoathétose, athétose et myoclonies), dystonie. Le terme **dystonie** inclut : dystonie, hypertonie, torticolis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, blépharospasme, oculogyration, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonos, spasme oropharyngé, pleurothotonos, spasme lingual et trismus. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes est inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale. Le terme **insomnie** inclut : insomnie de début de nuit, insomnie de milieu de nuit. Le terme **convulsions** inclut : crises tonico-cloniques généralisées. Le terme **troubles menstruels** inclut : règles irrégulières, oligoménorrhée. Le terme **œdème** inclut : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème prenant le godet.

### Description de certains effets indésirables

#### *Réactions au site d'injection*

La douleur était l'effet indésirable au site d'injection le plus fréquemment rapporté. Dans l'étude de phase III, 14 des 386 patients (3,6 %) ont rapporté 18 événements de douleur liée à l'injection après 2 827 injections (0,6 %) d'OKEDI. La majorité de ces réactions était rapportée comme d'intensité légère à modérée. Les évaluations par les patients de la douleur au site d'injection, basées sur une échelle visuelle analogique, ont eu tendance à diminuer en fréquence et en intensité avec le temps.

#### *Affections cardiaques*

Syndrome de tachycardie orthostatique posturale.

#### *Effets de classe*

De très rares cas d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmies ventriculaires (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire), de mort subite, d'arrêt cardiaque et de torsades de pointes ont été rapportés avec la rispéridone depuis la commercialisation.

#### *Thromboembolie veineuse*

Des cas de thromboembolie veineuse y compris des cas d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde, ont été rapportés avec les antipsychotiques (fréquence indéterminée).

#### *Variations du poids corporel*

Les données d'une étude de 12 semaines, en double aveugle, contrôlée par placebo, ont montré une augmentation moyenne du poids par rapport au poids initial de respectivement 1,4 (-8 à 18) kg, 0,8 (-8

à 47) kg et 0,2 (-12 à 18) kg après le traitement chez les patients recevant OKEDI 75 mg, OKEDI 100 mg ou le placebo.

### Données supplémentaires relatives à des populations particulières

#### *Patients pédiatriques*

Il n'existe pas de données concernant l'efficacité et la sécurité d'OKEDI chez les enfants.

#### *Patients âgés*

Les données concernant l'efficacité et la sécurité d'OKEDI chez les patients âgés atteints de schizophrénie ou de démence sont limitées. Dans les études cliniques portant sur la rispéridone orale, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés avec une fréquence de respectivement 1,4 % et 1,5 % chez les patients âgés atteints de démence, par rapport aux autres adultes. En outre, les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients âgés atteints de démence avec une fréquence  $\geq 5$  % et au moins deux fois supérieure à celle observée dans d'autres populations adultes : infection urinaire, œdème périphérique, léthargie et toux.

### 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 [voir Annexe V](#).

## **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 d'un surdosage combiné de rispéridone et de paroxétine.

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

### Conduite à tenir

Il convient d'établir et de maintenir la perméabilité des voies aériennes et d'assurer une oxygénation et une ventilation adéquates. La surveillance cardiovasculaire doit commencer immédiatement et doit inclure un suivi électrocardiographique continu afin de détecter d'éventuelles arythmies.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à OKEDI. Des mesures de soutien appropriées doivent donc être mises en œuvre. L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités par des mesures appropriées telles qu'une réhydratation et/ou des 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psycholeptiques, autres antipsychotiques, Code ATC : N05AX08.

#### Mécanisme d'action

La rispéridone est un antagoniste monoaminergique sélectif possédant des propriétés uniques. Elle présente une affinité élevée pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et dopaminergiques D<sub>2</sub>. La rispéridone se lie également aux récepteurs alpha 1-adrénergiques et, avec une affinité plus faible, aux récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub> et alpha 2-adrénergiques. La rispéridone ne présente pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques. Bien que la rispéridone soit un puissant antagoniste des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle diminue moins l'activité motrice et entraîne moins de catalepsie que les antipsychotiques conventionnels. L'équilibre entre l'antagonisme pour les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques centraux peut diminuer la sensibilité aux effets indésirables extrapyramidaux et élargit l'activité thérapeutique aux symptômes négatifs et affectifs de la schizophrénie.

#### Effets pharmacodynamiques

##### *Efficacité clinique*

L'efficacité d'OKEDI (75 mg et 100 mg) dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes a été établie dans une étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles. L'étude a inclus des patients qui présentaient une exacerbation aiguë ou une rechute de la schizophrénie (DSM-5), avec un score sur l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale* - échelle d'évaluation des symptômes positifs et négatifs) à l'inclusion compris entre 80 et 120 (inclus). Lors de la visite de sélection, tous les patients naïfs de rispéridone ont reçu 2 mg/jour de rispéridone orale pendant 3 jours afin de garantir l'absence de réactions d'hypersensibilité avant l'étude. Les patients ayant été traités antérieurement par la rispéridone n'ont pas reçu de rispéridone orale lors de la sélection et ont commencé directement le traitement par OKEDI (75 mg ou 100 mg) ou le placebo après la randomisation. Quatre-cent-trente-huit (438) patients ont été randomisés pour recevoir 3 doses intramusculaires d'OKEDI (75 mg ou 100 mg) ou de placebo tous les 28 jours. L'âge moyen des patients était de 42,0 (ET : 11,02) ans. Il n'a pas été inclus de patients âgés de moins de 18 ans ou de plus de 65 ans. Les caractéristiques démographiques et les autres caractéristiques initiales étaient comparables dans chaque groupe de traitement. L'administration supplémentaire de rispéridone orale n'était pas autorisée pendant l'étude.

Le critère d'évaluation principal était la variation du score total de l'échelle PANSS entre l'inclusion et la fin de l'étude (jour 85). Les doses de 75 mg et de 100 mg d'OKEDI ont toutes deux entraîné une amélioration statistiquement significative du critère d'évaluation principal, par rapport au placebo (Tableau 1 et Figure 1). Ces résultats corroborent l'efficacité pendant toute la durée du traitement et l'amélioration sur l'échelle PANSS a été observée dès le jour 4, avec une séparation significative par rapport au placebo au jour 8 dans le groupe 100 mg et au jour 15 dans le groupe 75 mg. À l'instar du score total de l'échelle PANSS, les trois scores des sous-échelles des symptômes positifs et négatifs et de la sous-échelle de psychopathologie générale de l'échelle PANSS ont également montré une amélioration (diminution) au cours du temps par rapport à l'inclusion.

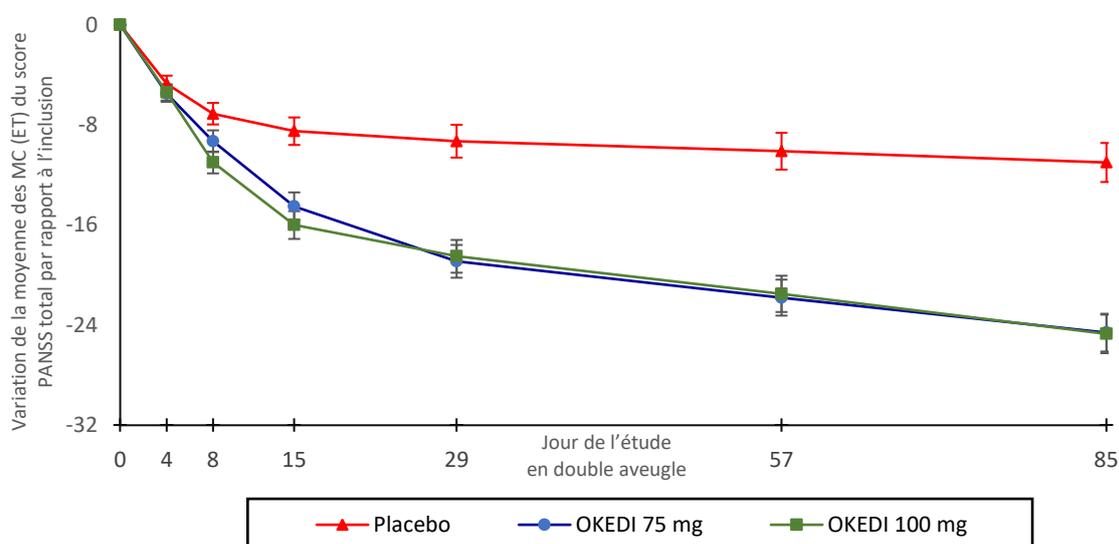
**Tableau 1 : Variation du score total des échelles PANSS et CGI-S entre l'inclusion et la fin de l'étude (jour 85) (population ITTm)**

	Placebo N = 132	OKEDI 75 mg N = 129	OKEDI 100 mg N = 129
<b>Score total de l'échelle PANSS<sup>(a)</sup></b>			
<b>Score moyen à l'inclusion (ET)</b>	96,4 (7,21)	96,3 (8,47)	96,1 (8,42)
<b>Variation de la moyenne des moindres carrés, IC à 95 %<sup>(a)</sup></b>	-11,0 -14,1 ; -8,0	-24,6 -27,5 ; -21,6	-24,7 -27,7 ; -21,6
<b>Différence entre les traitements, IC à 95 %<sup>(b)</sup></b>		-13,0 -17,3 ; -8,8	-13,3 -17,6 ; -8,9
<b>Valeur p</b>		< 0,0001	< 0,0001
<b>Score total de l'échelle CGI-S<sup>(c)</sup></b>			
<b>Score moyen à l'inclusion (ET)</b>	4,9 (0,52)	5,0 (0,65)	4,9 (0,48)
<b>Variation de la moyenne des moindres carrés IC à 95 %<sup>(a)</sup></b>	-0,6 -0,8 ; -0,4	-1,3 -1,5 ; -1,2	-1,3 -1,5 ; -1,2
<b>Différence entre les traitements, IC à 95 %<sup>(b)</sup></b>		-0,7 -1,0 ; -0,5	-0,7 -1,0 ; -0,5
<b>Valeur p</b>		< 0,0001	< 0,0001

a Les données ont été analysées à l'aide d'une approche de modèle mixte à mesures répétées (MMRM).

b Différence (OKEDI moins placebo) de la variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion, avec ajustement selon la méthode de Lawrence et Hung.

c Pour obtenir le score à l'échelle *Clinical Global Impression – Severity* (CGI-S, appréciation globale de la sévérité par le clinicien) une question est posée au clinicien : « Compte tenu de votre expérience clinique globale avec cette population particulière, quel est le niveau de sévérité de la maladie mentale du patient actuellement ? », évaluée sur l'échelle en sept points suivante : 1 = normal, pas du tout malade ; 2 = à la limite de la maladie ; 3 = légèrement malade ; 4 = modérément malade ; 5 = manifestement malade ; 6 = sévèrement malade ; 7 = parmi les patients les plus gravement malades.



Versus placebo

OKEDI 75 mg	***	****	****	****
OKEDI 100 mg	**	****	****	****

\*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001; \*\*\*\* p < 0,0001.

**Figure 1 : Variation du score total de l'échelle PANSS à chaque temps d'évaluation par rapport à l'inclusion dans la phase en double aveugle (population ITTm)**

Le principal critère d'évaluation secondaire de l'efficacité était défini comme la variation moyenne du score de l'échelle *Clinical Global Impression – Severity* (CGI-S) au jour 85 par rapport à l'inclusion. Par rapport au groupe placebo, les deux groupes de traitement par OKEDI ont présenté une amélioration statistiquement significative des scores de l'échelle CGI-S à partir du jour 8 (réduction du score de -0,4 (0,05) et -0,6 (0,05) par rapport à l'inclusion, dans les groupes OKEDI 75 mg et OKEDI 100 mg respectivement).

Le taux de réponse globale (réduction du score total de l'échelle PANSS > 30 % et/ou score CGI-I de 2 « nette amélioration » ou 1 « très nette amélioration ») à la fin de l'étude était de 56 % avec OKEDI et statistiquement significatif à partir du jour 8 et du jour 15, pour les deux doses par rapport au placebo.

L'efficacité à long terme (12 mois) d'OKEDI a été évaluée dans une phase d'extension en ouvert de l'étude principale, menée chez 215 patients atteints de schizophrénie. L'étude d'extension était ouverte aux patients ayant participé à la phase en double aveugle (patients de l'étude principale) et à des patients stables n'ayant pas été précédemment inclus dans l'étude (patients *de novo*). Les patients *de novo* ont changé de la rispéridone orale pour OKEDI 75 mg ou 100 mg. L'efficacité s'est maintenue au fil du temps, avec un taux de rechute de 10,7 % (IC à 95 %, 6,9 % ; 15,6 %) et un taux de rémission de 61,0 % (IC à 95 %, 53,7 % ; 68,4 %).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La rispéridone est métabolisée en 9-hydroxy-rispéridone, dont l'activité pharmacologique est similaire à celle de la rispéridone (voir « Biotransformation et élimination »).

### Absorption

OKEDI contient de la rispéridone dans un système de délivrance en suspension qui présente un processus d'absorption combiné. Après une injection intramusculaire, une petite quantité du médicament est immédiatement libérée au moment de l'injection, ce qui confère des concentrations plasmatiques immédiates. Après un premier pic de concentration, les concentrations plasmatiques moyennes diminuent durablement jusqu'au jour 14, puis augmentent de nouveau pour atteindre un deuxième pic de concentration, approximativement entre le jour 21 et le jour 24. Après le deuxième pic de concentration, les concentrations plasmatiques diminuent progressivement au cours du temps. La suspension forme un dépôt qui confère des concentrations thérapeutiques plasmatiques durables, qui se maintiennent sur l'intervalle de 28 jours.

Après injection IM unique d'OKEDI 75 et 100 mg, des concentrations moyennes de la fraction active de respectivement  $13 \pm 9$  et  $29 \pm 13$  ng/mL sont atteintes 2 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques de la fraction active sont de respectivement  $17 \pm 8$  et  $21 \pm 17$  ng/mL un mois après l'administration et chez la majorité des patients, le médicament est totalement éliminé 75 jours après l'administration, avec des concentrations de la fraction active inférieures à 1 ng/mL.

Les concentrations plasmatiques résiduelles moyennes ( $C_{res}$ ) et les concentrations plasmatiques maximales moyennes ( $C_{max}$ ) de la fraction active après des injections intramusculaires répétées d'OKEDI sont présentées dans le Tableau 2.

**Tableau 2 :  $C_{min}$  et  $C_{max}$  de la fraction active après des injections intramusculaires répétées d'OKEDI**

Dose	$C_{res}$ (ET) ng/mL	$C_{res}$ (ET) ng/mL
75 mg <sup>(a)</sup>	17,6	35,9
100 mg <sup>(b)</sup>	28,9 (13,7)	69,7 (27,8)

a Résumé des estimations simulées des paramètres pharmacocinétiques (PK) après la 3<sup>e</sup> dose d'OKEDI 75 mg selon un modèle PK de population.

b Résumé des statistiques des paramètres PK après la 4<sup>e</sup> dose d'OKEDI 100 mg issu d'une étude clinique à doses répétées.

ET : écart-type.

Les concentrations à l'état d'équilibre ont été atteintes après administration de la première dose chez le sujet type.

L'exposition moyenne à l'état d'équilibre était similaire pour les sites d'injection dans le muscle deltoïde et dans le muscle fessier.

### Distribution

La rispéridone est rapidement distribuée. Le 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 acide. La liaison aux protéines plasmatiques de la rispéridone est de 90 %, celle de la 9-hydroxy-rispéridone est de 77 %.

### Biotransformation et élimination

La rispéridone est métabolisée par le CYP2D6 en 9-hydroxy-rispéridone dont l'activité pharmacologique est similaire à celle de la rispéridone. L'ensemble rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone constitue la fraction active. Le CYP2D6 est soumis à un polymorphisme génétique. Chez les métaboliseurs rapides pour le CYP2D6, la rispéridone est transformée rapidement en 9-hydroxy-rispéridone, alors qu'elle est transformée beaucoup plus lentement chez les métaboliseurs lents pour le CYP2D6. Bien que les métaboliseurs rapides aient des concentrations plus faibles de rispéridone et plus élevées de 9-hydroxy-rispéridone que les métaboliseurs lents, la pharmacocinétique de l'ensemble rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone (c'est-à-dire de la fraction active), après administration de doses uniques et répétées, est comparable chez les métaboliseurs rapides et lents pour le CYP2D6.

Une autre voie métabolique de la rispéridone est la N-désalkylation. Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que la rispéridone aux concentrations plasmatiques cliniquement significatives n'inhibe pas de manière substantielle le métabolisme des médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, incluant les CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP3A5. Une semaine après l'administration, 70 % de la dose sont excrétés dans les urines et 14 % dans les fèces. Dans les urines, la rispéridone plus la 9-hydroxy-rispéridone représentent 35 à 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 active est de 24 heures.

La fraction active est éliminée dans les 75 jours suivant l'administration d'OKEDI, les valeurs de la fraction active étant inférieures à 1 ng/mL chez la plupart des patients.

### OKEDI suspension injectable versus rispéridone orale

Les concentrations plasmatiques lors de l'instauration du traitement par OKEDI se situaient dans la plage d'exposition observée avec 3 à 4 mg de rispéridone orale. L'exposition à l'état d'équilibre après administration d'une dose de 100 mg d'OKEDI par rapport à une dose de 4 mg de rispéridone orale était plus élevée de 39 % pour l'ASC et de 32 % pour la  $C_{max}$  et était comparable pour la  $C_{min}$ . Des simulations basées sur des modélisations pharmacocinétiques de population montrent que l'exposition est comparable après administration d'une dose de 75 mg d'OKEDI et de 3 mg de rispéridone orale à l'état d'équilibre.

Lors du relais de la rispéridone orale par OKEDI, les expositions prédites à la fraction active sont dans un intervalle similaire, y compris les concentrations maximales.

### Linéarité/non-linéarité

OKEDI présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose, aux doses de 75 et 100 mg.

### Sujets âgés

OKEDI n'a pas été systématiquement étudié chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

### Insuffisance rénale

OKEDI n'a pas été systématiquement étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Après administration d'OKEDI, l'exposition à la fraction active était comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 mL/min) et chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

### Insuffisance hépatique

OKEDI n'a pas été systématiquement étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### Indice de masse corporelle (IMC)

Les simulations de pharmacocinétique de population ont montré des augmentations possibles des concentrations plasmatiques d'OKEDI chez les femmes obèses ou présentant une obésité morbide par rapport aux patientes dont le poids est normal, avec un retentissement clinique non significatif.

### Sexe, origine ethnique et tabagisme

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

*In vitro* et *in vivo*, les modèles animaux montrent qu'à des doses élevées, la rispéridone peut entraîner un allongement de l'intervalle QT qui a été associé à une augmentation théorique du risque de survenue de torsades de pointe chez les patients.

Dans des études de toxicité (sub)chronique par voie orale au cours desquelles le traitement avait été instauré chez des rats et des chiens sexuellement immatures, des effets dose-dépendants ont été observés chez les mâles et les femelles au niveau de l'appareil génital et des glandes mammaires. Ces effets étaient liés à une augmentation de la prolactinémie, résultant d'une inhibition par la rispéridone de l'activité des récepteurs dopaminergiques D2. De plus, des études sur culture de tissus suggèrent que la croissance cellulaire pourrait être stimulée par la prolactine dans les tumeurs mammaires humaines.

Les effets majeurs du traitement par OKEDI observés dans les études de toxicité chronique (administration de 12 mois par voie intramusculaire) chez le chien et le lapin concordaient avec les observations après administration orale de rispéridone chez le rat et le chien, et étaient liés aux effets pharmacologiques de la rispéridone.

Dans les études de toxicité sur 12 cycles chez le chien et le lapin, des modifications locales sous forme de nodules ont été observées au site d'injection après administration intramusculaire d'OKEDI. Elles consistaient en inflammations granulomateuses à corps étranger au niveau musculaire, attribuées à la réponse naturelle de l'organisme en présence d'une substance étrangère. D'autres modifications locales observées chez le lapin à la dose de 15 mg/kg (rispéridone) étaient liées à la teneur en diméthylsulfoxyde (DMSO). Toutes ces modifications étaient strictement localisées et associées à des signes de réversibilité. Chez le chien, une douleur transitoire due à la teneur en DMSO a été observée immédiatement après l'administration.

Aucun potentiel génotoxique n'a été mis en évidence pour la rispéridone ou OKEDI.

Dans les études de cancérogenèse par voie orale réalisées avec la rispéridone chez le rat et la souris, il a été observé une augmentation de l'incidence des adénomes hypophysaires (souris), des adénomes du pancréas endocrine (rat) et des adénomes de la glande mammaire (chez les deux espèces). Ces tumeurs peuvent être dues à un antagonisme prolongé pour les récepteurs dopaminergiques D2 et à une hyperprolactinémie. La pertinence de ces tumeurs observées chez les rongeurs en termes de risque pour l'homme n'est pas connue.

La rispéridone n'a pas été tératogène chez le rat et le lapin. Dans les études de reproduction réalisées chez le rat avec la rispéridone, des effets indésirables ont été observés sur le mode d'accouplement des parents et sur le poids de naissance et la survie des petits. Chez le rat, une exposition intra-utérine à la rispéridone a été associée à des déficits cognitifs chez les animaux à l'âge adulte. D'autres antagonistes dopaminergiques administrés à des animaux gravides ont entraîné des effets délétères sur les capacités d'apprentissage et de développement moteur chez les petits.

Dans une étude de toxicité chez des rats juvéniles, une augmentation de la mortalité des petits et un retard du développement physique ont été observés. Dans une étude de 40 semaines chez des chiens juvéniles, la maturation sexuelle a été retardée. D'après l'aire sous la courbe (ASC), la croissance des os longs chez le chien n'a pas été affectée à une exposition représentant 3,6 fois l'exposition chez l'homme à la dose maximale utilisée chez les adolescents (1,5 mg/jour), tandis que des effets sur les os longs et la maturation sexuelle ont été observés à une exposition représentant 15 fois l'exposition à la dose maximale chez l'homme utilisée chez les adolescents.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Seringue préremplie de poudre

poly(D,L-lactide-co-glycolide)

Seringue préremplie de solvant

Diméthylsulfoxyde

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

OKEDI doit être utilisé immédiatement après reconstitution.

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

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

### Seringue préremplie de poudre

Seringue en polyoléfine cyclique avec capuchon d'embout et bouchon de piston en caoutchouc chlorobutyle recouverts de polytétrafluoroéthylène.

### Seringue préremplie de solvant

Seringue en polyoléfine cyclique avec capuchon d'embout en caoutchouc chlorobutyle et bouchon de piston en caoutchouc bromobutyle recouverts d'un copolymère d'éthylène-polytétrafluoroéthylène. Les doses sont différenciées par la couleur de la collerette de la seringue préremplie de solvant, 100 mg (bleu) et 75 mg (rouge).

Le solvant pour reconstitution est présenté dans les dosages suivants:

- Seringue préremplie de solvant contenant 0,383 ml de diméthylsulfoxyde (solvant pour OKEDI 75 mg).
- Seringue préremplie de solvant contenant 0,490 ml de diméthylsulfoxyde (solvant pour OKEDI 100 mg).

Chaque boîte de kit d'OKEDI contient :

- Un sachet en aluminium contenant une seringue préremplie de poudre et un sachet déshydratant de gel de silice.
- Un sachet en aluminium contenant une seringue préremplie de solvant et un sachet déshydratant de gel de silice.
- Une aiguille pour injection stérile de 2 pouces (0,90 × 51 mm [20 G]) avec protège-aiguille, pour administration dans le muscle fessier.
- Une aiguille pour injection stérile de 1 pouce (0,80 × 25 mm [21 G]) avec protège-aiguille, pour administration dans le muscle deltoïde.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

### INFORMATIONS IMPORTANTES

- Voie intramusculaire uniquement.
- L'injection doit être réalisée immédiatement après la reconstitution.
- Le kit contient deux aiguilles pour injection stériles avec protège-aiguille pour administration dans le muscle deltoïde ou dans le muscle fessier. Vous choisirez un site d'injection avant l'administration.
- Lire intégralement les instructions avant utilisation. Les instructions complètes pour l'utilisation et la manipulation d'OKEDI figurent dans la notice (*Voir Instructions destinées aux professionnels de santé*).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid.  
Espagne

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

OKEDI 75 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

EU/1/21/1621/001

OKEDI 100 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

EU/1/21/1621/002

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

Date de première autorisation: 14 février 2022

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.

Julián Camarillo, 35

28037 Madrid.

Espagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EN CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

OKEDI 75 mg  
Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée  
rispéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 seringue préremplie contient 75 mg de rispéridone

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : poly(D,L-lactide-co-glycolide) et diméthylsulfoxyde

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

La boîte du kit contient :

- 1 seringue préremplie de poudre et un dessiccatif
- 1 seringue préremplie de solvant pour reconstitution et un dessiccatif
- 2 aiguilles stériles avec protège-aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation  
Voie intramusculaire, uniquement après reconstitution  
À usage unique  
N'utiliser que la seringue préremplie de solvant fournie dans la boîte pour la reconstitution  
Utiliser immédiatement après reconstitution

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35 - 28037 Madrid. Espagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1621/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**SACHET EN ALUMINIUM DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE POUDRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

OKEDI 75 mg  
Poudre pour suspension injectable à libération prolongée  
rispéridone

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

N'utiliser que la seringue préremplie de solvant fournie dans la boîte pour la reconstitution

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE POUR LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE POUDRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

OKEDI 75 mg  
poudre pour suspension injectable à libération prolongée  
rispéridone  
IM

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**SACHET EN ALUMINIUM DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE SOLVANT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Solvant pour OKEDI 75 mg  
Solvant pour suspension injectable

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE POUR LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE SOLVANT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour OKEDI 75 mg  
Voie IM après reconstitution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE EN CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

OKEDI 100 mg  
Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée  
rispéridone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 seringue préremplie contient 100 mg de rispéridone

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : poly(D,L-lactide-co-glycolide) et diméthylsulfoxyde

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

La boîte du kit contient :

- 1 seringue préremplie de poudre et un dessiccatif
- 1 seringue préremplie de solvant pour reconstitution et un dessiccatif
- 2 aiguilles stériles avec protège-aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation  
Voie intramusculaire, uniquement après reconstitution  
À usage unique  
N'utiliser que la seringue préremplie de solvant fournie dans la boîte pour reconstitution  
Utiliser immédiatement après reconstitution

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35 - 28037 Madrid. Espagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1621/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**SACHET EN ALUMINIUM DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE POUDRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

OKEDI 100 mg  
Poudre pour suspension injectable à libération prolongée  
rispéridone

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

N'utiliser que la seringue préremplie de solvant fournie dans la boîte pour reconstitution

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE POUR LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE POUDRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

OKEDI 100 mg  
poudre pour injection à libération prolongée  
rispéridone  
IM

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**SACHET EN ALUMINIUM DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE SOLVANT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Solvant pour OKEDI 100 mg  
Solvant pour suspension injectable

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE POUR LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE SOLVANT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour OKEDI 100 mg  
Voie IM après reconstitution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### OKEDI 75 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée rispéridone

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que OKEDI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser OKEDI
3. Comment utiliser OKEDI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver OKEDI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que OKEDI et dans quels cas est-il utilisé**

OKEDI contient la substance active rispéridone, qui appartient à la classe de médicaments appelée « antipsychotiques ».

OKEDI est utilisé chez les patients adultes dans le traitement de la schizophrénie, au cours de laquelle les patients peuvent voir, entendre ou ressentir des choses qui n'existent pas, croire en des choses qui ne sont pas réelles, se sentir anormalement soupçonneux ou confus.

OKEDI est destiné aux patients chez lesquels la tolérance et l'efficacité de la rispéridone orale (par exemple sous forme de comprimés) est confirmée.

OKEDI peut aider à atténuer les symptômes de votre maladie et empêcher vos symptômes de réapparaître.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser OKEDI**

##### **N'utilisez jamais OKEDI :**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la rispéridone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre OKEDI :

- Si vous présentez des troubles cardiaques, par exemple un rythme cardiaque irrégulier ou si vous êtes sujet à la diminution de la tension artérielle ou si vous utilisez des médicaments pour votre tension artérielle. OKEDI peut provoquer une diminution de la tension artérielle. Il pourra être nécessaire d'ajuster votre dose.
- Si vous avez connaissance de tout facteur qui pourrait favoriser la survenue d'un accident vasculaire cérébral, tel qu'une tension artérielle élevée, des troubles cardiovasculaires ou des troubles des vaisseaux sanguins du cerveau.
- Si vous avez déjà présenté des mouvements involontaires de la langue, de la bouche et du visage.

- Si vous avez déjà présenté une maladie dont les symptômes sont une température élevée, une raideur musculaire, une transpiration excessive ou une baisse du niveau de conscience (appelée syndrome malin des neuroleptiques).
- Si vous êtes atteint(e) de la maladie de Parkinson.
- Si vous êtes atteint(e) de démence.
- Si vous savez que vous avez eu dans le passé un faible taux de globules blancs (qui peut ou non avoir été causé par d'autres médicaments).
- Si vous êtes diabétique.
- Si vous êtes épileptique.
- Si vous êtes un homme et avez déjà eu une érection prolongée ou douloureuse.
- Si vous avez des problèmes de régulation de votre température corporelle ou en cas d'exposition à une chaleur excessive.
- Si vous présentez des troubles rénaux.
- Si vous présentez des troubles du foie.
- Si vous avez un taux anormalement élevé de l'hormone prolactine dans le sang ou si vous avez une tumeur, potentiellement dépendante de la prolactine.
- Si vous ou une personne de votre famille avez des antécédents de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins.

Si vous n'êtes pas certain(e) que l'une des situations ci-dessus vous concerne, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser la rispéridone orale ou OKEDI.

### **Pendant le traitement**

Un taux dangereusement faible dans le sang d'un certain type de globules blancs nécessaires pour lutter contre les infections a été très rarement observé chez les patients prenant de la rispéridone. Votre médecin pourra donc contrôler votre taux de globules blancs avant et pendant le traitement.

Même si vous avez précédemment toléré la rispéridone orale, de rares réactions allergiques peuvent survenir après une injection d'OKEDI. Consultez immédiatement un médecin si vous présentez une éruption cutanée, un gonflement de la gorge, des démangeaisons ou des difficultés à respirer, car ce peuvent être des signes de réaction allergique grave.

OKEDI peut entraîner une prise de poids. Une prise de poids importante peut nuire à votre santé. Votre médecin doit contrôler régulièrement votre poids.

La survenue d'un diabète ou l'aggravation d'un diabète préexistant a été observée chez les patients traités par OKEDI. Votre médecin doit donc surveiller l'apparition de signes d'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang). Chez les patients atteints de diabète préexistant, la glycémie doit être contrôlée régulièrement.

OKEDI augmente fréquemment le taux d'une hormone appelée « prolactine ». Ceci peut provoquer des effets indésirables tels que des troubles menstruels ou des problèmes de fertilité chez les femmes, un gonflement des seins chez les hommes (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Si ces effets indésirables apparaissent, un dosage du taux sanguin de prolactine est recommandé.

Pendant une opération des yeux pour une opacification du cristallin (cataracte), des problèmes pouvant entraîner une lésion oculaire sont susceptibles de survenir. Si une chirurgie de l'œil est prévue, assurez-vous d'informer votre ophtalmologiste que vous prenez ce médicament.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être administré chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et OKEDI**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

**Il est particulièrement important d'informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :**

- Médicaments agissant au niveau du cerveau pour aider à se calmer (benzodiazépines) ou certains médicaments utilisés pour traiter la douleur (opioïdes), médicaments utilisés pour traiter les allergies (certains antihistaminiques), car OKEDI peut augmenter l'effet sédatif de tous ces médicaments.
- Médicaments qui peuvent modifier l'activité électrique du cœur, tels que les médicaments utilisés pour traiter le paludisme, les anomalies du rythme cardiaque, les allergies (antihistaminiques), certains antidépresseurs ou d'autres médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux.
- Médicaments qui entraînent un ralentissement des battements de cœur.
- Médicaments qui entraînent un faible taux de potassium dans le sang (tels que certains diurétiques).
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (tension artérielle élevée). OKEDI peut diminuer la tension artérielle.
- Médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson (par exemple lévodopa).
- Médicaments augmentant l'activité du système nerveux central (psychostimulants, tels que le méthylphénidate).
- Médicaments augmentant la production d'urine (diurétiques) utilisés pour traiter les troubles cardiaques ou le gonflement de certaines parties du corps causé par l'accumulation d'une quantité excessive de liquide (tels que le furosémide ou le chlorothiazide). OKEDI pris seul ou avec le furosémide peut entraîner une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ou de décès chez les personnes âgées atteintes d'une démence.

**Les médicaments suivants peuvent diminuer l'effet de la rispéridone :**

- Rifampicine (un médicament utilisé pour traiter certaines infections).
- Carbamazépine, phénytoïne (médicaments antiépileptiques).
- Phénobarbital.

Si vous commencez ou arrêtez un traitement avec ces médicaments, vous pourriez avoir besoin d'une dose différente de rispéridone.

**Les médicaments suivants peuvent augmenter l'effet de la rispéridone :**

- Quinidine (utilisée pour traiter certains types de maladies cardiaques).
- Antidépresseurs (tels que la paroxétine, la fluoxétine, les antidépresseurs tricycliques).
- Médicaments appelés bêtabloquants (utilisés pour traiter une tension artérielle élevée).
- Phénothiazines (médicaments utilisés pour traiter les psychoses ou pour calmer).
- Cimétidine, ranitidine (qui bloquent les reflux acides de l'estomac).
- Itraconazole et kétoconazole (médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques).
- Certains médicaments utilisés dans le traitement du VIH/sida, comme le ritonavir.
- Vérapamil, un médicament utilisé pour traiter une tension artérielle élevée et/ou les anomalies du rythme cardiaque.
- Sertraline et fluvoxamine, des médicaments utilisés pour traiter la dépression et d'autres troubles psychiatriques.

Si vous commencez ou arrêtez un traitement avec ces médicaments, vous pourriez avoir besoin d'une dose différente de rispéridone.

Si vous n'êtes pas certain(e) que l'une des situations ci-dessus vous concerne, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser OKEDI.

**OKEDI avec des aliments, des boissons et de l'alcool**

Vous devez éviter de boire de l'alcool pendant le traitement par OKEDI.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin décidera si vous pouvez l'utiliser.
- Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé de la rispéridone durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, somnolence, agitation, problèmes respiratoires et difficultés à s'alimenter. Si votre enfant développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.
- OKEDI peut augmenter le taux d'une hormone appelée « prolactine », ce qui peut avoir un effet sur la fertilité (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des sensations de vertige, une fatigue et des troubles de la vision peuvent survenir au cours du traitement par OKEDI. Vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines sans en avoir parlé préalablement avec votre médecin.

## **3. Comment utiliser OKEDI**

OKEDI vous sera administré en injection intramusculaire soit dans le haut du bras, soit dans le muscle fessier tous les 28 jours par un professionnel de santé. Les injections se feront alternativement entre le côté droit et le côté gauche.

La dose recommandée est de 75 mg tous les 28 jours, mais une dose plus élevée de 100 mg tous les 28 jours peut être nécessaire. Votre médecin déterminera la dose d'OKEDI qui vous convient.

Si vous êtes actuellement traité(e) par d'autres antipsychotiques que la rispéridone, mais que vous avez pris de la rispéridone dans le passé, vous devez commencer à prendre de la rispéridone orale pendant au moins 6 jours avant le début du traitement par OKEDI.

Si vous n'avez jamais pris de rispéridone sous quelque forme que ce soit, vous devez commencer à prendre de la rispéridone orale pendant au moins 14 jours avant le début du traitement par OKEDI. Votre médecin déterminera la durée de la période de traitement par la rispéridone orale.

### **Si vous présentez des troubles rénaux**

OKEDI n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère.

### **Si vous avez reçu plus d'OKEDI que vous n'auriez dû**

- Consultez immédiatement un médecin.
- En cas de surdosage, vous pourriez vous sentir somnolent(e) ou fatigué(e) ou présenter des mouvements anormaux du corps, des difficultés à vous tenir debout et à marcher, une sensation de vertige due à une tension artérielle faible ou présenter un rythme cardiaque anormal ou des convulsions.

### **Si vous arrêtez d'utiliser OKEDI**

Vous perdrez les effets du médicament. Vous ne devez pas arrêter d'utiliser ce médicament sans que votre médecin vous ait dit de le faire, car vos symptômes peuvent réapparaître.

Assurez-vous de ne pas manquer vos rendez-vous prévus pour vos injections de ce médicament tous les 28 jours. Si vous ne pouvez pas vous présenter à votre rendez-vous, contactez immédiatement votre médecin pour discuter d'une autre date à laquelle vous pourrez venir pour votre injection.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous au service des urgences le plus proche si vous présentez l'effet indésirable peu fréquent suivant (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :**

- Si vous présentez des dyskinésies tardives (mouvements saccadés ou secousses du visage, de la langue ou d'autres parties du corps que vous ne pouvez pas contrôler).

**Contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous au service des urgences le plus proche si vous présentez l'un des effets indésirables rares suivants (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :**

- Si vous présentez des caillots sanguins dans les veines, en particulier dans les jambes (les symptômes sont un gonflement, une douleur et une rougeur de la jambe), qui peuvent se déplacer dans les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons et provoquer une douleur dans la poitrine et des difficultés à respirer.
- Si vous présentez de la fièvre, une raideur musculaire, des sueurs ou une baisse du niveau de conscience (une affection appelée « syndrome malin des neuroleptiques »).
- Si vous êtes un homme et présentez une érection prolongée ou douloureuse, ce qui est appelé « priapisme ».
- Si vous présentez une réaction allergique sévère caractérisée par de la fièvre, un gonflement de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue, un essoufflement, des démangeaisons, une éruption cutanée ou une chute de la tension artérielle (réaction anaphylactique ou angioœdème). Même si vous avez précédemment toléré la rispéridone orale, de rares réactions allergiques peuvent survenir après une injection d'OKEDI.
- Si vous présentez des urines de couleur rouge foncé ou marron ou une diminution importante des urines associée à une faiblesse musculaire ou à des difficultés pour bouger les bras et les jambes. Ce peuvent être des signes de rhabdomyolyse (dégradation rapide des muscles).
- Si vous présentez une faiblesse ou des étourdissements, de la fièvre, des frissons ou des aphtes dans la bouche. Ce peuvent être des signes d'un très faible nombre de granulocytes (un certain type de globules blancs qui aident l'organisme à lutter contre les infections).

Les autres effets indésirables suivants peuvent également survenir :

**Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 patient sur 10) :**

- Difficultés pour s'endormir ou rester endormi(e).
- Parkinsonisme : troubles du mouvement pouvant inclure des mouvements lents ou altérés, une sensation de raideur ou de tension musculaires, et parfois même une sensation de mouvements « se figeant » et recommençant ensuite. Les autres signes comprennent une marche traînante et lente, un tremblement au repos, une augmentation de la salivation et/ou un écoulement de bave et une perte d'expression du visage.
- Maux de tête.

**Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :**

- Pneumonie (infection pulmonaire), bronchite (infection des principales voies respiratoires), infection des sinus, infection urinaire, infection de l'oreille, grippe, symptômes pseudo-grippaux, mal de gorge, toux, nez bouché, fièvre, infection de l'œil ou « œil rose ».
- Augmentation du taux d'une hormone appelée « prolactine » montrée par une analyse de sang. Les symptômes d'un taux élevé de prolactine apparaissent peu fréquemment et peuvent comprendre chez les hommes un gonflement de la poitrine, une difficulté à avoir ou maintenir une érection, une diminution de la libido. Chez les femmes, les symptômes

peuvent être un écoulement de lait à partir des seins, des troubles menstruels, une absence de règles, une absence d'ovulation, des problèmes de fertilité.

- Prise de poids, augmentation ou diminution de l'appétit.
- Troubles du sommeil, irritabilité, dépression, anxiété, somnolence ou sensation d'être moins éveillé(e).
- Dystonie (contraction involontaire des muscles qui peut entraîner des mouvements lents et répétitifs ou une posture anormale), dyskinésie (un autre état impliquant des mouvements musculaires involontaires et qui peut inclure des mouvements répétitifs avec des spasmes ou des secousses).
- Tremblements, spasmes musculaires, douleurs osseuses ou musculaires, douleurs du dos, douleurs articulaires, chute.
- Vision trouble.
- Incontinence urinaire (fuite d'urine involontaire).
- Rythme cardiaque rapide, tension artérielle élevée, essoufflement.
- Douleur abdominale, gêne abdominale, vomissements, nausées, vertiges, constipation, diarrhée, troubles gastriques, sécheresse buccale, douleurs dentaires.
- Éruption cutanée, rougeur cutanée, réaction au site d'injection (incluant gêne, douleur, rougeur ou gonflement), gonflement du corps, des bras ou des jambes, douleur thoracique, manque d'énergie et de force, fatigue, douleur.

#### **Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :**

- Infection de la vessie, infection des amygdales, mycose des ongles, infection des couches profondes de la peau, infection virale, inflammation cutanée causée par des acariens.
- Diminution ou augmentation du nombre de globules blancs dans le sang, diminution du nombre de plaquettes (les cellules sanguines qui contribuent à arrêter les saignements), anémie ou diminution de l'hématocrite (diminution du nombre de globules rouges), diminution du taux sanguin de l'enzyme créatine phosphokinase, augmentation des taux sanguins d'enzymes du foie.
- Tension artérielle faible, chute de la tension artérielle après le passage en position debout, bouffées de chaleur, ischémie cérébrale (flux sanguin insuffisant vers le cerveau).
- Diabète, hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang), consommation excessive d'eau, augmentation du taux de cholestérol dans le sang, perte de poids, anorexie, taux élevé de triglycérides (graisses) dans le sang.
- Manie (humeur exaltée), confusion, diminution de la libido, nervosité, cauchemars.
- Évanouissement, convulsions (crises convulsives), sensations de tournoiement (vertige), acouphènes (tintements et bourdonnements dans les oreilles), douleur de l'oreille.
- Besoin impératif de bouger des parties du corps, troubles de l'équilibre, anomalies de la coordination, manque d'attention, problème d'élocution, perte ou altération du goût, diminution de la sensibilité de la peau à la douleur et au toucher, sensations de picotements, de piqûre ou d'engourdissement sur la peau.
- Rythme cardiaque irrégulier et souvent rapide, rythme cardiaque lent, anomalies de l'électrocardiogramme (examen qui mesure l'activité électrique du cœur), palpitations (sensation de battements ou de pulsations dans la poitrine), interruption de la conduction entre les parties supérieure et inférieure du cœur. Congestion des voies respiratoires, respiration sifflante (bruits de râle/sifflement pendant la respiration), saignements de nez.
- Posture anormale, raideur articulaire, gonflement articulaire, faiblesse musculaire, douleur cervicale, anomalies de la démarche, sensation de soif, sensation de mal-être, gêne thoracique ou sensation d'inconfort général, sensation de ne pas être bien.
- Infection de l'estomac ou des intestins, incontinence fécale, difficultés pour avaler, émission excessive de gaz (flatulences), besoin fréquent d'uriner, incapacité à uriner, douleur en urinant.
- Absence de règles ou autres troubles du cycle menstruel, écoulement de lait à partir des seins, dysfonctionnement sexuel, douleur ou gêne mammaire, écoulement vaginal, dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation, hypertrophie des seins chez les hommes.
- Urticaire, épaissement de la peau, affection cutanée, démangeaisons cutanées intenses, chute de cheveux, eczéma (plaques de peau qui deviennent inflammatoires, craquelées et rugueuses, accompagnées de démangeaisons), sécheresse cutanée, coloration anormale de la peau, acné,

dermatite séborrhéique (peau rouge, squameuse, grasse et inflammatoire avec des démangeaisons), lésion cutanée.

- Hypersensibilité des yeux à la lumière, sécheresse des yeux, augmentation de la sécrétion de larmes.
- Réaction allergique, frissons.

**Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :**

- Infection.
- Sécrétion inappropriée d'une hormone contrôlant le volume d'urine, consommation excessive d'eau pouvant être dangereuse, quantité excessive de sucre dans l'urine, faible taux de sucre dans le sang, augmentation du taux sanguin d'insuline (hormone qui contrôle le taux de sucre dans le sang).
- Absence de réponse aux stimuli, catatonie (absence de mouvement ou de réponse pendant l'état d'éveil), faible niveau de conscience, somnambulisme, troubles des conduites alimentaires liés au sommeil, troubles respiratoires pendant le sommeil (apnées du sommeil), respiration rapide et superficielle, infection pulmonaire causée par l'inhalation d'aliments dans les voies respiratoires, congestion pulmonaire, affection des voies respiratoires, troubles de la voix, crépitements pulmonaires, manque d'émotion, incapacité à obtenir un orgasme.
- Troubles des vaisseaux sanguins du cerveau, coma dû à un diabète non contrôlé, tremblement involontaire de la tête
- Glaucome (augmentation de la pression dans l'œil), problèmes de mouvements des yeux, révulsion des yeux, formation de croûtes/inflammation au bord des paupières, problèmes oculaires pendant une chirurgie de la cataracte.
- Inflammation du pancréas, occlusion intestinale.
- Gonflement de la langue, lèvres gercées, pellicules, ictère (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), épaissement de la peau.
- Hypertrophie de la poitrine, engorgement mammaire (seins durs, gonflés et douloureux en raison d'une production excessive de lait).
- Diminution de la température corporelle, froideur des bras et des jambes.
- Symptômes de sevrage médicamenteux (également chez les nouveau-nés).

**Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000) :**

- Complications d'un diabète non contrôlé engageant le pronostic vital
- Absence de mouvements des muscles intestinaux entraînant une occlusion.

**Indéterminée : fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles**

- Éruption cutanée sévère ou menaçant le pronostic vital, avec des cloques et une desquamation de la peau, pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps (syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique).

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver OKEDI**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, les sachets en aluminium et l'étiquette des seringues après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Utiliser OKEDI immédiatement après la reconstitution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient OKEDI**

La substance active est la rispéridone.

Seule la seringue préremplie de poudre contient la substance active. Après reconstitution, la quantité de rispéridone délivrée est de 75 mg.

Les autres composants sont :

Seringue préremplie de poudre : poly-(D,L-lactide-co-glycolide).

Seringue préremplie de solvant : diméthylsulfoxyde.

### **Comment se présente OKEDI et contenu de l'emballage extérieur**

Chaque boîte de kit d'OKEDI poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée contient :

- Un sachet en aluminium contenant une seringue préremplie de poudre (la poudre contient la substance active, la rispéridone) et un sachet déshydratant de gel de silice. La poudre est fluide, de couleur blanche à blanc-jaunâtre.
- Un sachet en aluminium contenant une seringue préremplie de solvant et un sachet déshydratant de gel de silice. La seringue préremplie de solvant contient une solution transparente et est munie d'une collerette ROUGE.
- Une aiguille stérile pour injection intramusculaire de 2 pouces (0,90 × 51 mm [20 G]) avec protège-aiguille, pour administration dans le muscle fessier.
- Une aiguille stérile pour injection intramusculaire de 1 pouce (0,80 × 25 mm [21 G]) avec protège-aiguille, pour administration dans le muscle deltoïde.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.

Julián Camarillo, 35

28037 Madrid.

Espagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.

Julián Camarillo, 35

28037 Madrid

Espagne/Spanje

Tél/Tel: +34 91 375 62 30

#### **Lietuva**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.

Julián Camarillo, 35

28037 Madrid

Ispanija

Tél: +34 91 375 62 30

**България**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Испания  
Тел.: +34 91 375 62 30

**Česká republika**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Španělsko  
Tel: +34 91 375 62 30

**Danmark**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spanien  
Tlf: +34 91 375 62 30

**Deutschland**

Rovi GmbH  
Rudolf-Diesel-Ring 6  
83607 Holzkirchen  
Tél: +49 8024 4782955

**Eesti**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Hispaania  
Tél: +34 91 375 62 30

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Οδός Βαρυμπόμπης 8,  
14671 Ν. Ερυθραία, Κηφισιά  
Τηλ. 210 8009111

**España**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Tél: +34 91 375 62 30

**France**

ROVI  
24, Rue Du Drac  
38180 Seyssins  
Tél: +33 (0)4 76 968 969

**Luxembourg/Luxemburg**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Espagne/Spanien  
Tél/Tel: +34 91 375 62 30

**Magyarország**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spanyolország  
Tél.: +34 91 375 62 30

**Malte**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spanja  
Tél: +34 91 375 62 30

**Nederland**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spanje  
Tél: +34 91 375 62 30

**Norge**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spania  
Tlf: +34 91 375 62 30

**Österreich**

Rovi GmbH  
Rudolf-Diesel-Ring 6  
83607 Holzkirchen  
Deutschland  
Tél: +43 664 1340471

**Polska**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Hiszpania  
Tél.: +34 91 375 62 30

**Portugal**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Espanha  
Tél: +34 91 375 62 30

**Hrvatska**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Španija  
Tél: +34 91 375 62 30

**Irlande**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Espagne  
Tél: +34 91 375 62 30

**Ísland**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spánn  
Sími: +34 91 375 62 30

**Italia**

Rovi Biotech, S.R.L.  
Viale Achille Papa, 30  
20149 Milano  
Tél: +39 02 366 877 10

**Κύπρος**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Ισπανία  
Τηλ: +34 91 375 62 30

**Latvija**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spānija  
Tel: +34 91 375 62 30

**România**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spania  
Tél: +34 91 375 62 30

**Slovenija**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Španija  
Tél: +34 91 375 62 30

**Slovenská republika**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Španielsko  
Tél: +34 91 375 62 30

**Suomi/Finland**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Espanja/Spanien  
Puh/Tél.: +34 91 375 62 30

**Sverige**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spanien  
Tél: +34 91 375 62 30

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Rovi Biotech Limited  
Davis House 4th Floor Suite 425  
Robert Street Croydon CR0 1QQ - UK  
Tel: + 44 (0) 203 642 06 77

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.**

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

## **INSTRUCTIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **OKEDI 75 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée**

#### **Informations importantes**

Ces étapes des « Instructions d'utilisation » doivent être lues attentivement afin d'assurer une administration réussie d'OKEDI.

#### **Utiliser les composants fournis**

Les composants de la boîte du kit sont spécifiquement conçus pour être utilisés avec OKEDI. OKEDI ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni dans la boîte du kit.

**Ne remplacer AUCUN** composant de la boîte du kit.

Administrer la dose immédiatement après la reconstitution. Voie intramusculaire, uniquement après reconstitution.

#### **Administration de la dose adéquate**

La totalité du contenu de la seringue reconstituée doit être administrée afin de garantir que la dose prévue d'OKEDI est délivrée.

#### **Dispositif à usage unique**

### **1. VÉRIFIER LE CONTENU**

En travaillant sur une surface propre, ouvrir les sachets et jeter le sachet déshydratant.

La boîte du kit d'OKEDI contient :

- Un sachet en aluminium contenant une seringue préremplie d'OKEDI avec piston BLANC et collerette BLANCHE. La seringue porte l'inscription **R**.
- Un sachet en aluminium contenant la seringue préremplie de SOLVANT pour OKEDI avec piston TRANSPARENT et collerette ROUGE. La seringue porte l'inscription **S**.
- Deux aiguilles pour injection (21 G, 1 pouce [25 mm] pour administration dans le muscle deltoïde [capuchon vert] et 20 G, 2 pouces [51 mm] pour administration dans le muscle fessier [capuchon jaune]).

**Éliminer le kit si l'un des composants est endommagé.**

En cas de présence de particules et/ou de modification de l'aspect physique, ne pas administrer OKEDI.

#### **1.1 Examiner la seringue de solvant**

VÉRIFIER que le contenu de la seringue de SOLVANT s'écoule normalement, comme un liquide.

Le solvant gèle en dessous de 19 °C.

S'il est gelé ou partiellement gelé, le laisser dégeler au contact des mains ou le laisser à température ambiante jusqu'à ce que le liquide s'écoule avant de continuer.



## 1.2 Déloger la poudre dans la seringue

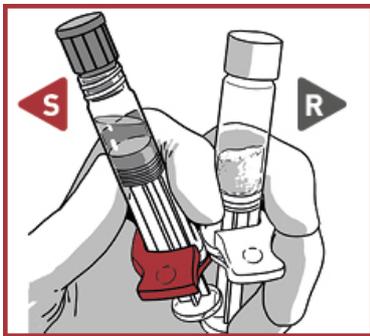
TAPOTER sur la seringue d'OKEDI pour déloger les éventuels amas de poudre à proximité du capuchon.



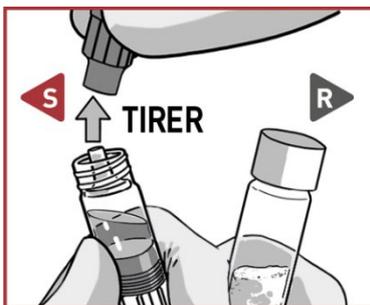
## 2. BRANCHER LES SERINGUES

### 2.1 Retirer le capuchon des seringues en position verticale

Tenir les deux seringues en position verticale afin de prévenir toute perte de produit.



RETIRER le capuchon de la seringue de solvant.



TOURNER et TIRER le capuchon de la seringue de poudre.

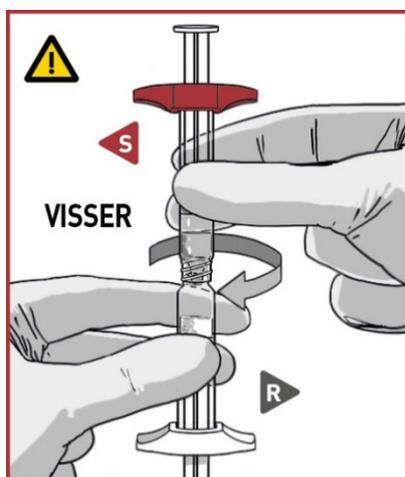


## 2.2 Brancher les seringues

Prendre la seringue de solvant S munie de la collerette de couleur et la placer AU DESSUS de la seringue de poudre R ou l'incliner légèrement lors du branchement.

VISSER les seringues ensemble jusqu'à sentir une légère résistance.

**Vérifier que la seringue de poudre R est en position verticale afin de prévenir toute perte de produit.**



## 3. MÉLANGER LE CONTENU

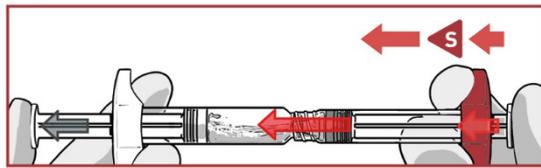
**ARRÊTER ET LIRE CETTE SECTION AVANT DE COMMENCER, SINON LE MÉDICAMENT POURRAIT NE PAS ÊTRE CORRECTEMENT RECONSTITUÉ.**

- **POUSSER VIGOREUSEMENT** le solvant vers la seringue de poudre.
- **NE PAS ATTENDRE** que la poudre s'humidifie et commencer **RAPIDEMENT** à mélanger le contenu en appuyant **RAPIDEMENT** sur les pistons en alternance, avec au moins 100 appuis (2 appuis en l'espace d'une seconde, environ 1 minute).
- **VÉRIFIER** que le médicament s'écoule entre les deux seringues afin d'assurer un bon mélange : le médicament est visqueux et vous devrez exercer une force en poussant les pistons.

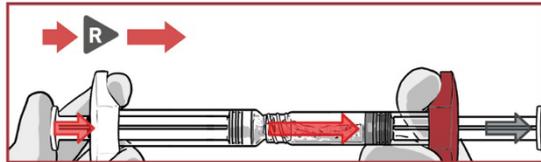
**Mélanger** en procédant à au moins **100 appuis**, en alternance,

① puis ②

① **APPUYER** **S** (collerette de couleur)



② **APPUYER** **R**



**100 appuis**  
(2 appuis/seconde)

 environ 1 min.

**VÉRIFIER** que le médicament s'écoule entre les deux seringues

Une fois le médicament correctement mélangé, il aura l'aspect d'une suspension uniforme de couleur blanc cassé à jaunâtre et de consistance épaisse.



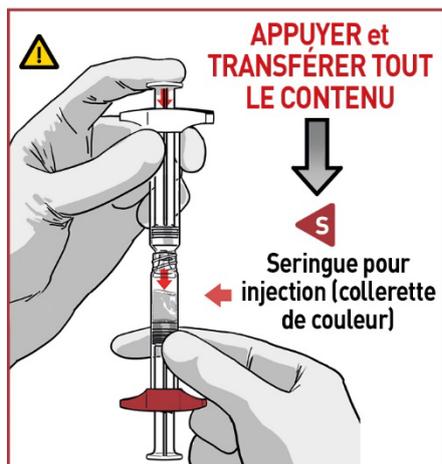
Après reconstitution, préparer immédiatement la seringue pour injection pour l'administration, afin d'éviter toute perte d'homogénéité.

#### 4. PRÉPARER LA SERINGUE POUR INJECTION

##### 4.1 Transférer le médicament

Exercer une pression vers le bas sur la tige du piston **R** et transférer l'intégralité du contenu dans la seringue **S** munie de la **collerette de couleur**.

Veiller à ce que l'intégralité du contenu soit transférée.



#### 4.2 Détacher les seringues

Une fois le médicament totalement transféré, séparer les deux seringues en dévissant.

OKEDI doit être administré immédiatement afin d'éviter toute perte d'homogénéité.



#### 4.3 Fixer l'aiguille stérile avec protège-aiguille

Sélectionner l'aiguille adéquate :

- Deltoïde : 21 G, 1 pouce (25 mm) pour injection dans le muscle deltoïde (capuchon vert).
- Fessier : 20 G, 2 pouces (51 mm) pour injection dans le muscle fessier (capuchon jaune).

La fixer en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre. **Ne pas serrer excessivement.**

#### 4.4 Retirer l'excès d'air

Retirer le protège-aiguille et appuyer pour faire sortir l'excès d'air (uniquement les grosses bulles) du corps de la seringue.

**NE PAS expulser de gouttes de médicament.**

En présence de médicament à la pointe de l'aiguille, tirer légèrement le piston pour prévenir tout déversement du médicament.



## 5. ADMINISTRATION ET ÉLIMINATION

### 5.1 Injecter le médicament

Insérer toute la longueur de l'aiguille dans le muscle. **NE PAS ADMINISTRER PAR UNE AUTRE VOIE.**

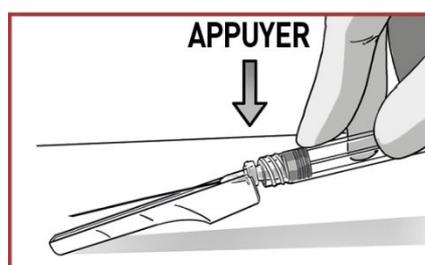
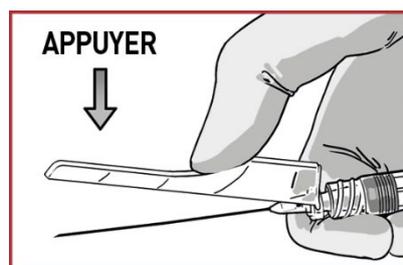


**MÉDICAMENT ÉPAIS, L'INJECTER LENTEMENT ET RÉGULIÈREMENT. S'ASSURER DE L'INJECTER EN TOTALITÉ.**

- La durée d'injection est plus longue que d'ordinaire en raison de la viscosité du médicament.
- Attendre quelques secondes avant de retirer l'aiguille.
- Éviter toute injection accidentelle dans un vaisseau sanguin.

### 5.2 Éliminer le médicament

Recouvrir l'aiguille en appuyant sur le protège-aiguille d'un doigt ou sur une surface plane et l'éliminer immédiatement dans un collecteur d'aiguilles sécurisé.



## Notice : Information de l'utilisateur

### OKEDI 100 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée rispéridone

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que OKEDI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser OKEDI
3. Comment utiliser OKEDI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver OKEDI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que OKEDI et dans quels cas est-il utilisé**

OKEDI contient la substance active rispéridone, qui appartient à la classe de médicaments appelée « antipsychotiques ».

OKEDI est utilisé chez les patients adultes dans le traitement de la schizophrénie, au cours de laquelle les patients peuvent voir, entendre ou ressentir des choses qui n'existent pas, croire en des choses qui ne sont pas réelles, se sentir anormalement soupçonneux ou confus.

OKEDI est destiné aux patients chez lesquels la tolérance et l'efficacité de la rispéridone orale (par exemple sous forme de comprimés) est confirmée.

OKEDI peut aider à atténuer les symptômes de votre maladie et empêcher vos symptômes de réapparaître.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser OKEDI**

##### **N'utilisez jamais OKEDI :**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la rispéridone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre OKEDI :

- Si vous présentez des troubles cardiaques, par exemple un rythme cardiaque irrégulier ou si vous êtes sujet à la diminution de la tension artérielle ou si vous utilisez des médicaments pour votre tension artérielle. OKEDI peut provoquer une diminution de la tension artérielle. Il pourra être nécessaire d'ajuster votre dose.
- Si vous avez connaissance de tout facteur qui pourrait favoriser la survenue d'un accident vasculaire cérébral, tel qu'une tension artérielle élevée, des troubles cardiovasculaires ou des troubles des vaisseaux sanguins du cerveau.
- Si vous avez déjà présenté des mouvements involontaires de la langue, de la bouche et du visage.

- Si vous avez déjà présenté une maladie dont les symptômes sont une température élevée, une raideur musculaire, une transpiration excessive ou une baisse du niveau de conscience (appelée syndrome malin des neuroleptiques).
- Si vous êtes atteint(e) de la maladie de Parkinson.
- Si vous êtes atteint(e) de démence.
- Si vous savez que vous avez eu dans le passé un faible taux de globules blancs (qui peut ou non avoir été causé par d'autres médicaments).
- Si vous êtes diabétique.
- Si vous êtes épileptique.
- Si vous êtes un homme et avez déjà eu une érection prolongée ou douloureuse.
- Si vous avez des problèmes de régulation de votre température corporelle ou en cas d'exposition à une chaleur excessive.
- Si vous présentez des troubles rénaux.
- Si vous présentez des troubles du foie.
- Si vous avez un taux anormalement élevé de l'hormone prolactine dans le sang ou si vous avez une tumeur, potentiellement dépendante de la prolactine.
- Si vous ou une personne de votre famille avez des antécédents de caillots sanguins, car les antipsychotiques ont été associés à la formation de caillots sanguins.

Si vous n'êtes pas certain(e) que l'une des situations ci-dessus vous concerne, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser la rispéridone orale ou OKEDI.

### **Pendant le traitement**

Un taux dangereusement faible dans le sang d'un certain type de globules blancs nécessaires pour lutter contre les infections a été très rarement observé chez les patients prenant de la rispéridone. Votre médecin pourra donc contrôler votre taux de globules blancs avant et pendant le traitement.

Même si vous avez précédemment toléré la rispéridone orale, de rares réactions allergiques peuvent survenir après une injection d'OKEDI. Consultez immédiatement un médecin si vous présentez une éruption cutanée, un gonflement de la gorge, des démangeaisons ou des difficultés à respirer, car ce peuvent être des signes de réaction allergique grave.

OKEDI peut entraîner une prise de poids. Une prise de poids importante peut nuire à votre santé. Votre médecin doit contrôler régulièrement votre poids.

La survenue d'un diabète ou l'aggravation d'un diabète préexistant a été observée chez les patients traités par OKEDI. Votre médecin doit donc surveiller l'apparition de signes d'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang). Chez les patients atteints de diabète préexistant, la glycémie doit être contrôlée régulièrement.

OKEDI augmente fréquemment le taux d'une hormone appelée « prolactine ». Ceci peut provoquer des effets indésirables tels que des troubles menstruels ou des problèmes de fertilité chez les femmes, un gonflement des seins chez les hommes (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Si ces effets indésirables apparaissent, un dosage du taux sanguin de prolactine est recommandé.

Pendant une opération des yeux pour une opacification du cristallin (cataracte), des problèmes pouvant entraîner une lésion oculaire sont susceptibles de survenir. Si une chirurgie de l'œil est prévue, assurez-vous d'informer votre ophtalmologiste que vous prenez ce médicament.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être administré chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et OKEDI**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

**Il est particulièrement important d'informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :**

- Médicaments agissant au niveau du cerveau pour aider à se calmer (benzodiazépines) ou certains médicaments utilisés pour traiter la douleur (opioïdes), médicaments utilisés pour traiter les allergies (certains antihistaminiques), car OKEDI peut augmenter l'effet sédatif de tous ces médicaments.
- Médicaments qui peuvent modifier l'activité électrique du cœur, tels que les médicaments utilisés pour traiter le paludisme, les anomalies du rythme cardiaque, les allergies (antihistaminiques), certains antidépresseurs ou d'autres médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux.
- Médicaments qui entraînent un ralentissement des battements de cœur.
- Médicaments qui entraînent un faible taux de potassium dans le sang (tels que certains diurétiques).
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (tension artérielle élevée). OKEDI peut diminuer la tension artérielle.
- Médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson (par exemple lévodopa).
- Médicaments augmentant l'activité du système nerveux central (psychostimulants, tels que le méthylphénidate).
- Médicaments augmentant la production d'urine (diurétiques) utilisés pour traiter les troubles cardiaques ou le gonflement de certaines parties du corps causé par l'accumulation d'une quantité excessive de liquide (tels que le furosémide ou le chlorothiazide). OKEDI pris seul ou avec le furosémide peut entraîner une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ou de décès chez les personnes âgées atteintes d'une démence.

**Les médicaments suivants peuvent diminuer l'effet de la rispéridone :**

- Rifampicine (un médicament utilisé pour traiter certaines infections).
- Carbamazépine, phénytoïne (médicaments antiépileptiques).
- Phénobarbital.

Si vous commencez ou arrêtez un traitement avec ces médicaments, vous pourriez avoir besoin d'une dose différente de rispéridone.

**Les médicaments suivants peuvent augmenter l'effet de la rispéridone :**

- Quinidine (utilisée pour traiter certains types de maladies cardiaques).
- Antidépresseurs (tels que la paroxétine, la fluoxétine, les antidépresseurs tricycliques).
- Médicaments appelés bêtabloquants (utilisés pour traiter une tension artérielle élevée).
- Phénothiazines (médicaments utilisés pour traiter les psychoses ou pour calmer).
- Cimétidine, ranitidine (qui bloquent les reflux acides de l'estomac).
- Itraconazole et kétoconazole (médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques).
- Certains médicaments utilisés dans le traitement du VIH/sida, comme le ritonavir.
- Vérapamil, un médicament utilisé pour traiter une tension artérielle élevée et/ou les anomalies du rythme cardiaque.
- Sertraline et fluvoxamine, des médicaments utilisés pour traiter la dépression et d'autres troubles psychiatriques.

Si vous commencez ou arrêtez un traitement avec ces médicaments, vous pourriez avoir besoin d'une dose différente de rispéridone.

Si vous n'êtes pas certain(e) que l'une des situations ci-dessus vous concerne, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser OKEDI.

**OKEDI avec des aliments, des boissons et de l'alcool**

Vous devez éviter de boire de l'alcool pendant le traitement par OKEDI.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin décidera si vous pouvez l'utiliser.
- Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé de la rispéridone durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaires, somnolence, agitation, problèmes respiratoires et difficultés à s'alimenter. Si votre enfant développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.
- OKEDI peut augmenter le taux d'une hormone appelée « prolactine », ce qui peut avoir un effet sur la fertilité (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des sensations de vertige, une fatigue et des troubles de la vision peuvent survenir au cours du traitement par OKEDI. Vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines sans en avoir parlé préalablement avec votre médecin.

## **3. Comment utiliser OKEDI**

OKEDI vous sera administré en injection intramusculaire soit dans le haut du bras, soit dans le muscle fessier tous les 28 jours par un professionnel de santé. Les injections se feront alternativement entre le côté droit et le côté gauche.

La dose recommandée est de 75 mg tous les 28 jours, mais une dose plus élevée de 100 mg tous les 28 jours peut être nécessaire. Votre médecin déterminera la dose d'OKEDI qui vous convient.

Si vous êtes actuellement traité(e) par d'autres antipsychotiques que la rispéridone, mais que vous avez pris de la rispéridone dans le passé, vous devez commencer à prendre de la rispéridone orale pendant au moins 6 jours avant le début du traitement par OKEDI.

Si vous n'avez jamais pris de rispéridone sous quelque forme que ce soit, vous devez commencer à prendre de la rispéridone orale pendant au moins 14 jours avant le début du traitement par OKEDI. Votre médecin déterminera la durée de la période de traitement par la rispéridone orale.

### **Si vous présentez des troubles rénaux**

OKEDI n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère.

### **Si vous avez reçu plus d'OKEDI que vous n'auriez dû**

- Consultez immédiatement un médecin.
- En cas de surdosage, vous pourriez vous sentir somnolent(e) ou fatigué(e) ou présenter des mouvements anormaux du corps, des difficultés à vous tenir debout et à marcher, une sensation de vertige due à une tension artérielle faible ou présenter un rythme cardiaque anormal ou des convulsions.

### **Si vous arrêtez d'utiliser OKEDI**

Vous perdrez les effets du médicament. Vous ne devez pas arrêter d'utiliser ce médicament sans que votre médecin vous ait dit de le faire, car vos symptômes peuvent réapparaître.

Assurez-vous de ne pas manquer vos rendez-vous prévus pour vos injections de ce médicament tous les 28 jours. Si vous ne pouvez pas vous présenter à votre rendez-vous, contactez immédiatement votre médecin pour discuter d'une autre date à laquelle vous pourrez venir pour votre injection.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous au service des urgences le plus proche si vous présentez l'effet indésirable peu fréquent suivant (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :**

- Si vous présentez des dyskinésies tardives (mouvements saccadés ou secousses du visage, de la langue ou d'autres parties du corps que vous ne pouvez pas contrôler).

**Contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous au service des urgences le plus proche si vous présentez l'un des effets indésirables rares suivants (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :**

- Si vous présentez des caillots sanguins dans les veines, en particulier dans les jambes (les symptômes sont un gonflement, une douleur et une rougeur de la jambe), qui peuvent se déplacer dans les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons et provoquer une douleur dans la poitrine et des difficultés à respirer.
- Si vous présentez de la fièvre, une raideur musculaire, des sueurs ou une baisse du niveau de conscience (une affection appelée « syndrome malin des neuroleptiques »).
- Si vous êtes un homme et présentez une érection prolongée ou douloureuse, ce qui est appelé « priapisme ».
- Si vous présentez une réaction allergique sévère caractérisée par de la fièvre, un gonflement de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue, un essoufflement, des démangeaisons, une éruption cutanée ou une chute de la tension artérielle (réaction anaphylactique ou angioœdème). Même si vous avez précédemment toléré la rispéridone orale, de rares réactions allergiques peuvent survenir après une injection d'OKEDI.
- Si vous présentez des urines de couleur rouge foncé ou marron ou une diminution importante des urines associée à une faiblesse musculaire ou à des difficultés pour bouger les bras et les jambes. Ce peuvent être des signes de rhabdomyolyse (dégradation rapide des muscles).
- Si vous présentez une faiblesse ou des étourdissements, de la fièvre, des frissons ou des aphtes dans la bouche. Ce peuvent être des signes d'un très faible nombre de granulocytes (un certain type de globules blancs qui aident l'organisme à lutter contre les infections).

Les autres effets indésirables suivants peuvent également survenir :

**Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 patient sur 10) :**

- Difficultés pour s'endormir ou rester endormi(e).
- Parkinsonisme : troubles du mouvement pouvant inclure des mouvements lents ou altérés, une sensation de raideur ou de tension musculaires, et parfois même une sensation de mouvements « se figeant » et recommençant ensuite. Les autres signes comprennent une marche traînante et lente, un tremblement au repos, une augmentation de la salivation et/ou un écoulement de bave et une perte d'expression du visage.
- Maux de tête.

**Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :**

- Pneumonie (infection pulmonaire), bronchite (infection des principales voies respiratoires), infection des sinus, infection urinaire, infection de l'oreille, grippe, symptômes pseudo-grippaux, mal de gorge, toux, nez bouché, fièvre, infection de l'œil ou « œil rose ».
- Augmentation du taux d'une hormone appelée « prolactine » montrée par une analyse de sang. Les symptômes d'un taux élevé de prolactine apparaissent peu fréquemment et peuvent comprendre chez les hommes un gonflement de la poitrine, une difficulté à avoir ou maintenir une érection, une diminution de la libido. Chez les femmes, les symptômes peuvent être un écoulement de lait à partir des seins, des troubles menstruels, une absence des règles, une absence d'ovulation, des problèmes de fertilité.

- Prise de poids, augmentation ou diminution de l'appétit.
- Troubles du sommeil, irritabilité, dépression, anxiété, somnolence ou sensation d'être moins éveillé(e).
- Dystonie (contraction involontaire des muscles qui peut entraîner des mouvements lents et répétitifs ou une posture anormale), dyskinésie (un autre état impliquant des mouvements musculaires involontaires et qui peut inclure des mouvements répétitifs avec des spasmes ou des secousses).
- Tremblements, spasmes musculaires, douleurs osseuses ou musculaires, douleurs du dos, douleurs articulaires, chute.
- Vision trouble.
- Incontinence urinaire (fuite d'urine involontaire).
- Rythme cardiaque rapide, tension artérielle élevée, essoufflement.
- Douleur abdominale, gêne abdominale, vomissements, nausées, vertiges, constipation, diarrhée, troubles gastriques, sécheresse buccale, douleurs dentaires.
- Éruption cutanée, rougeur cutanée, réaction au site d'injection (incluant gêne, douleur, rougeur ou gonflement), gonflement du corps, des bras ou des jambes, douleur thoracique, manque d'énergie et de force, fatigue, douleur.

**Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :**

- Infection de la vessie, infection des amygdales, mycose des ongles, infection des couches profondes de la peau, infection virale, inflammation cutanée causée par des acariens.
- Diminution ou augmentation du nombre de globules blancs dans le sang, diminution du nombre de plaquettes (les cellules sanguines qui contribuent à arrêter les saignements), anémie ou diminution de l'hématocrite (diminution du nombre de globules rouges), diminution du taux sanguin de l'enzyme créatine phosphokinase, augmentation des taux sanguins d'enzymes du foie.
- Tension artérielle faible, chute de la tension artérielle après le passage en position debout, bouffées de chaleur, ischémie cérébrale (flux sanguin insuffisant vers le cerveau).
- Diabète, hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang), consommation excessive d'eau, augmentation du taux de cholestérol dans le sang, perte de poids, anorexie, taux élevé de triglycérides (graisses) dans le sang.
- Manie (humeur exaltée), confusion, diminution de la libido, nervosité, cauchemars.
- Évanouissement, convulsions (crises convulsives), sensations de tournoiement (vertige), acouphènes (tintements et bourdonnements dans les oreilles), douleur de l'oreille.
- Besoin impératif de bouger des parties du corps, troubles de l'équilibre, anomalies de la coordination, manque d'attention, problème d'élocution, perte ou altération du goût, diminution de la sensibilité de la peau à la douleur et au toucher, sensations de picotements, de piqûre ou d'engourdissement sur la peau.
- Rythme cardiaque irrégulier et souvent rapide, rythme cardiaque lent, anomalies de l'électrocardiogramme (examen qui mesure l'activité électrique du cœur), palpitations (sensation de battements ou de pulsations dans la poitrine), interruption de la conduction entre les parties supérieure et inférieure du cœur.
- Congestion des voies respiratoires, respiration sifflante (bruits de râle/sifflement pendant la respiration), saignements de nez.
- Posture anormale, raideur articulaire, gonflement articulaire, faiblesse musculaire, douleur cervicale, anomalies de la démarche, sensation de soif, sensation de mal-être, gêne thoracique ou sensation d'inconfort général, sensation de ne pas être bien.
- Infection de l'estomac ou des intestins, incontinence fécale, difficultés pour avaler, émission excessive de gaz (flatulences), besoin fréquent d'uriner, incapacité à uriner, douleur en urinant.
- Absence de règles ou autres troubles du cycle menstruel, écoulement de lait à partir des seins, dysfonctionnement sexuel, douleur ou gêne mammaire, écoulement vaginal, dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation, hypertrophie des seins chez les hommes.
- Urticaire, épaissement de la peau, affection cutanée, démangeaisons cutanées intenses, chute de cheveux, eczéma (plaques de peau qui deviennent inflammatoires, craquelées et rugueuses, accompagnées de démangeaisons), sécheresse cutanée, coloration anormale de la peau, acné,

dermatite séborrhéique (peau rouge, squameuse, grasse et inflammatoire avec des démangeaisons), lésion cutanée.

- Hypersensibilité des yeux à la lumière, sécheresse des yeux, augmentation de la sécrétion de larmes.  
Réaction allergique, frissons

**Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :**

- Infection.
- Sécrétion inappropriée d'une hormone contrôlant le volume d'urine, consommation excessive d'eau pouvant être dangereuse, quantité excessive de sucre dans l'urine, faible taux de sucre dans le sang, augmentation du taux sanguin d'insuline (hormone qui contrôle le taux de sucre dans le sang).
- Absence de réponse aux stimuli, catatonie (absence de mouvement ou de réponse pendant l'état d'éveil), faible niveau de conscience, somnambulisme, troubles des conduites alimentaires liés au sommeil, troubles respiratoires pendant le sommeil (apnées du sommeil), respiration rapide et superficielle, infection pulmonaire causée par l'inhalation d'aliments dans les voies respiratoires, congestion pulmonaire, affection des voies respiratoires, troubles de la voix, crépitements pulmonaires, manque d'émotion, incapacité à obtenir un orgasme.
- Troubles des vaisseaux sanguins du cerveau, coma dû à un diabète non contrôlé, tremblement involontaire de la tête.
- Glaucome (augmentation de la pression dans l'œil), problèmes de mouvements des yeux, révulsion des yeux, formation de croûtes/inflammation au bord des paupières, problèmes oculaires pendant une chirurgie de la cataracte.
- Inflammation du pancréas, occlusion intestinale.
- Gonflement de la langue, lèvres gercées, pellicules, ictère (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), épaissement de la peau.
- Hypertrophie de la poitrine, engorgement mammaire (seins durs, gonflés et douloureux en raison d'une production excessive de lait).
- Diminution de la température corporelle, froideur des bras et des jambes.
- Symptômes de sevrage médicamenteux (également chez les nouveau-nés).

**Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000) :**

- Complications d'un diabète non contrôlé engageant le pronostic vital.
- Absence de mouvements des muscles intestinaux entraînant une occlusion.

**Indéterminée : fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles**

- Éruption cutanée sévère ou menaçant le pronostic vital, avec des cloques et une desquamation de la peau, pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps (syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique).

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver OKEDI**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, les sachets en aluminium et l'étiquette des seringues après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Utiliser OKEDI immédiatement après la reconstitution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient OKEDI**

La substance active est la rispéridone.

Seule la seringue préremplie de poudre contient la substance active. Après reconstitution, la quantité de rispéridone délivrée est de 100 mg.

Les autres composants sont :

Seringue préremplie de poudre : poly-(D,L-lactide-co-glycolide).

Seringue préremplie de solvant : diméthylsulfoxyde.

### **Comment se présente OKEDI et contenu de l'emballage extérieur**

Chaque boîte de kit d'OKEDI poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée contient :

- Un sachet en aluminium contenant une seringue préremplie de poudre (la poudre contient la substance active, la rispéridone) et un sachet déshydratant de gel de silice. La poudre est fluide, de couleur blanche à blanc-jaunâtre.
- Un sachet en aluminium contenant une seringue préremplie de solvant et un sachet déshydratant de gel de silice. La seringue préremplie de solvant contient une solution transparente et est munie d'une collerette BLEUE.
- Une aiguille stérile pour injection intramusculaire de 2 pouces (0,90 × 51 mm [20 G]) avec protège-aiguille, pour administration dans le muscle fessier.
- Une aiguille stérile pour injection intramusculaire de 1 pouce (0,80 × 25 mm [21 G]) avec protège-aiguille, pour administration dans le muscle deltoïde.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.

Julián Camarillo, 35

28037 Madrid.

Espagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.

Julián Camarillo, 35

28037 Madrid

Espagne/Spanje

Tél/Tel: +34 91 375 62 30

#### **Lietuva**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.

Julián Camarillo, 35

28037 Madrid

Ispanija

Tél: +34 91 375 62 30

**България**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Испания  
Тел.: +34 91 375 62 30

**Česká republika**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Španělsko  
Tel: +34 91 375 62 30

**Danmark**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spanien  
Tlf: +34 91 375 62 30

**Deutschland**

Rovi GmbH  
Rudolf-Diesel-Ring 6  
83607 Holzkirchen  
Tél: +49 8024 4782955

**Eesti**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Hispaania  
Tél: +34 91 375 62 30

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Οδός Βαρυμπόμπης 8,  
14671 Ν. Ερυθραία, Κηφισιά  
Τηλ. 210 8009111

**España**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Tél: +34 91 375 62 30

**France**

ROVI  
24, Rue Du Drac  
38180 Seyssins  
Tél: +33 (0)4 76 968 969

**Luxembourg/Luxemburg**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Espagne/Spanien  
Tél/Tel: +34 91 375 62 30

**Magyarország**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spanyolország  
Tél.: +34 91 375 62 30

**Malte**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spanja  
Tél: +34 91 375 62 30

**Nederland**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spanje  
Tél: +34 91 375 62 30

**Norge**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spania  
Tlf: +34 91 375 62 30

**Österreich**

Rovi GmbH  
Rudolf-Diesel-Ring 6  
83607 Holzkirchen  
Deutschland  
Tél: +43 664 1340471

**Polska**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Hiszpania  
Tél.: +34 91 375 62 30

**Portugal**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Espanha  
Tél: +34 91 375 62 30

**Hrvatska**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Španija  
Tél: +34 91 375 62 30

**Irlande**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Espagne  
Tél: +34 91 375 62 30

**Ísland**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spánn  
Sími: +34 91 375 62 30

**Italia**

Rovi Biotech, S.R.L.  
Viale Achille Papa, 30  
20149 Milano  
Tél: +39 02 366 877 10

**Κύπρος**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Ισπανία  
Τηλ: +34 91 375 62 30

**Latvija**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spānija  
Tel: +34 91 375 62 30

**România**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spania  
Tél: +34 91 375 62 30

**Slovenija**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Španija  
Tél: +34 91 375 62 30

**Slovenská republika**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Španielsko  
Tél: +34 91 375 62 30

**Suomi/Finland**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Espanja/Spanien  
Puh/Tél.: +34 91 375 62 30

**Sverige**

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.  
Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid  
Spanien  
Tél: +34 91 375 62 30

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Rovi Biotech Limited  
Davis House 4th Floor Suite 425  
Robert Street Croydon CR0 1QQ - UK  
Tel: + 44 (0) 203 642 06 77

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.**

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

## **INSTRUCTIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **OKEDI 100 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée**

#### **Informations importantes**

Ces étapes des « Instructions d'utilisation » doivent être lues attentivement afin d'assurer une administration réussie d'OKEDI.

#### **Utiliser les composants fournis**

Les composants de la boîte du kit sont spécifiquement conçus pour être utilisés avec OKEDI. OKEDI ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni dans la boîte du kit.

**Ne remplacer AUCUN** composant de la boîte du kit.

Administrer la dose immédiatement après la reconstitution. Voie intramusculaire uniquement après reconstitution.

#### **Administration de la dose adéquate**

La totalité du contenu de la seringue reconstituée doit être administrée afin de garantir que la dose prévue d'OKEDI est délivrée.

#### **Dispositif à usage unique**

### **1. VÉRIFIER LE CONTENU**

En travaillant sur une surface propre, ouvrir les sachets et jeter le sachet déshydratant.

La boîte du kit d'OKEDI contient :

- Un sachet en aluminium contenant une seringue préremplie d'OKEDI avec piston BLANC et collerette BLANCHE. La seringue porte l'inscription .
- Un sachet en aluminium contenant la seringue préremplie de SOLVANT pour OKEDI avec piston TRANSPARENT et collerette BLEUE. La seringue porte l'inscription .
- Deux aiguilles pour injection (21 G, 1 pouce [25 mm] pour administration dans le muscle deltoïde [capuchon vert] et 20 G, 2 pouces [51 mm] pour administration dans le muscle fessier [capuchon jaune]).

**Éliminer le kit si l'un des composants est endommagé.**

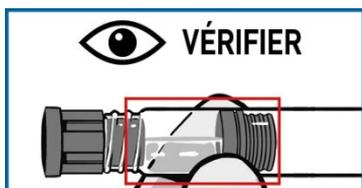
En cas de présence de particules et/ou de modification de l'aspect physique, ne pas administrer OKEDI.

#### **1.1 Examiner la seringue de solvant**

VÉRIFIER que le contenu de la seringue de SOLVANT s'écoule normalement, comme un liquide.

Le solvant gèle en dessous de 19 °C.

S'il est gèle ou partiellement gèle, le laisser dégeler au contact des mains ou le laisser à température ambiante jusqu'à ce que le liquide s'écoule avant de continuer.



## 1.2 Déloger la poudre dans la seringue

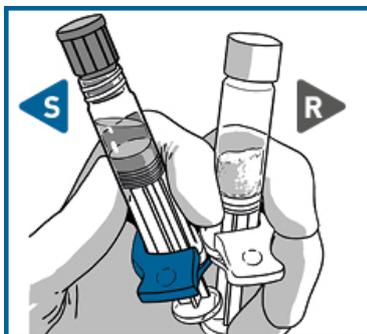
TAPOTER sur la seringue d'OKEDI pour déloger les éventuels amas de poudre à proximité du capuchon.



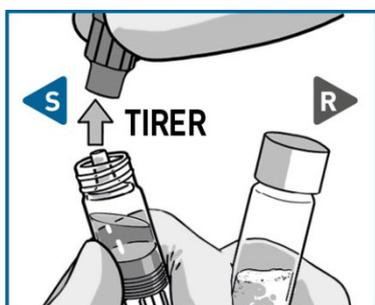
## 2. BRANCHER LES SERINGUES

### 2.1 Retirer le capuchon des seringues en position verticale

Tenir les deux seringues en **position verticale afin de prévenir toute perte de produit.**



RETIRER le capuchon de la seringue de solvant.



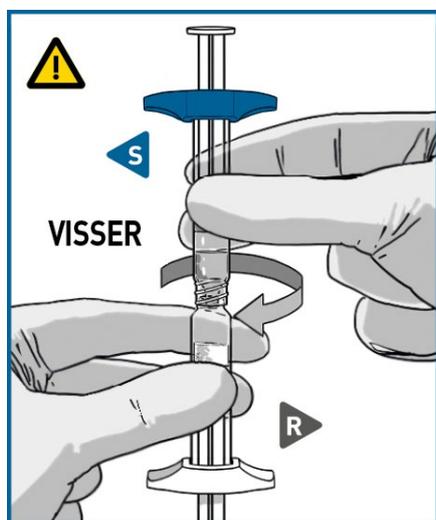
TOURNER et TIRER le capuchon de la seringue de poudre.



## 2.2 Brancher les seringues

Prendre la seringue de solvant S munie de la collerette de couleur et la placer AU DESSUS de la seringue de poudre R ou l'incliner légèrement lors du branchement. VISSER les seringues ensemble jusqu'à sentir une légère résistance.

Vérifier que la seringue de poudre R est en position verticale afin de prévenir toute perte de produit.

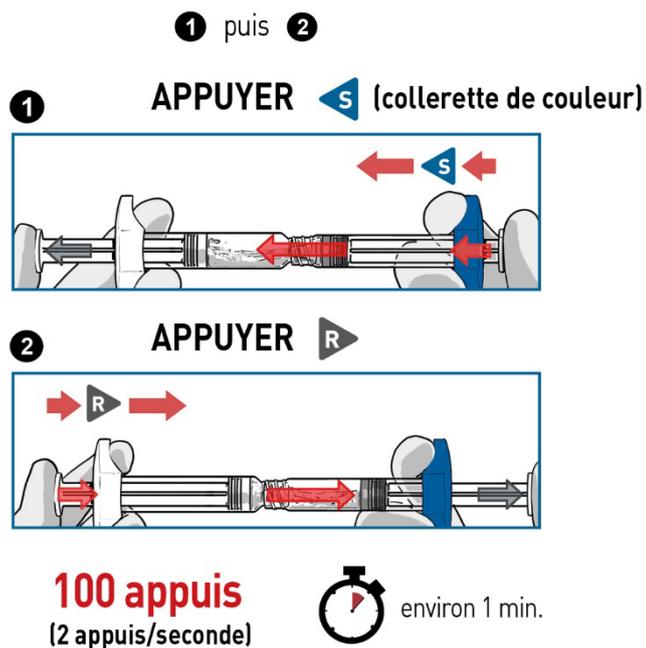


## 3. MÉLANGER LE CONTENU

**ARRÊTER ET LIRE CETTE SECTION AVANT DE COMMENCER, SINON LE MÉDICAMENT POURRAIT NE PAS ÊTRE CORRECTEMENT RECONSTITUÉ.**

- **POUSSER VIGOREUSEMENT** le solvant vers la seringue de poudre.
- **NE PAS ATTENDRE** que la poudre s'humidifie et commencer **RAPIDEMENT** à mélanger le contenu en appuyant **RAPIDEMENT** sur les pistons en alternance, avec au moins 100 appuis (2 appuis en l'espace d'une seconde, environ 1 minute).
- **VÉRIFIER** que le médicament s'écoule entre les deux seringues afin d'assurer un bon mélange : le médicament est visqueux et vous devrez exercer une force en poussant les pistons.

**Mélanger** en procédant à au moins **100 appuis**, en alternance,



**VÉRIFIER** que le médicament s'écoule entre les deux seringues.

Une fois le médicament correctement mélangé, il aura l'aspect d'une suspension uniforme de couleur blanc cassé à jaunâtre et de consistance épaisse.



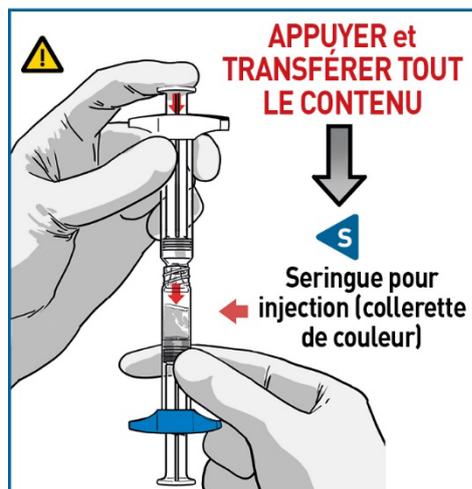
Après reconstitution, préparer immédiatement la seringue pour injection pour l'administration, afin d'éviter toute perte d'homogénéité.

#### 4. PRÉPARER LA SERINGUE POUR INJECTION

##### 4.1 Transférer le médicament

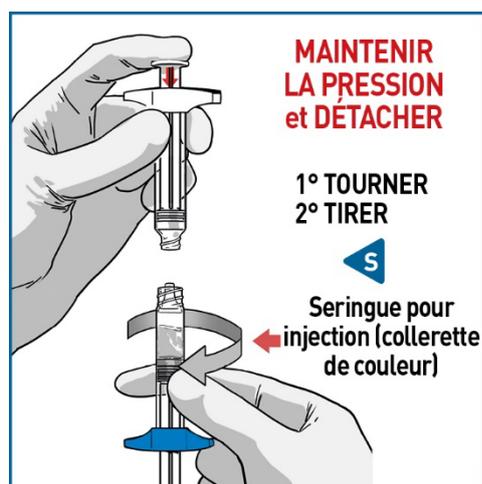
Exercer une pression vers le bas sur la tige du piston **R** et transférer l'intégralité du contenu dans la seringue **S** munie de la **collerette de couleur**.

Veiller à ce que l'intégralité du contenu soit transférée.



#### 4.2 Détacher les seringues

Une fois le médicament totalement transféré, séparer les deux seringues en dévissant. OKEDI doit être **administré immédiatement afin d'éviter toute perte d'homogénéité.**



#### 4.3 Fixer l'aiguille stérile avec protège-aiguille

Sélectionner l'aiguille adéquate :

- Deltoïde : 21 G, 1 pouce (25 mm) pour injection dans le muscle deltoïde (capuchon vert).
- Fessier : 20 G, 2 pouces (51 mm) pour injection dans le muscle fessier (capuchon jaune).

La fixer en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre. **Ne pas serrer excessivement.**

#### 4.4 Retirer l'excès d'air

Retirer le protège-aiguille et appuyer pour faire sortir l'excès d'air (uniquement les grosses bulles) du corps de la seringue.

**NE PAS expulser de gouttes de médicament.**

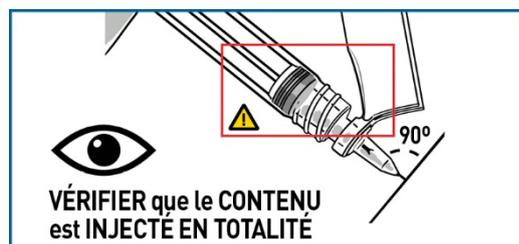
En présence de médicament à la pointe de l'aiguille, tirer légèrement le piston pour prévenir tout déversement du médicament.



## 5. ADMINISTRATION ET ÉLIMINATION

### 5.1 Injecter le médicament

Insérer toute la longueur de l'aiguille dans le muscle. **NE PAS ADMINISTRER PAR UNE AUTRE VOIE.**



**MÉDICAMENT ÉPAIS, L'INJECTER LENTEMENT ET RÉGULIÈREMENT. S'ASSURER DE L'INJECTER EN TOTALITÉ.**

- La durée d'injection est plus longue que d'ordinaire en raison de la viscosité du médicament.
- Attendre quelques secondes avant de retirer l'aiguille
- Éviter toute injection accidentelle dans un vaisseau sanguin.

### 5.2 Éliminer le médicament

Recouvrir l'aiguille en appuyant sur le protège-aiguille d'un doigt ou sur une surface plane et l'éliminer immédiatement dans un collecteur d'aiguilles sécurisé.

