

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

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

###### **Adultes**

###### *Schizophrénie*

La dose initiale recommandée de l'olanzapine est de 10 mg par jour.

###### *Episode maniaque*

La dose initiale est de 15 mg par jour en une seule prise en monothérapie ou 10 mg par jour en association ([voir rubrique 5.1](#)).

###### *Prévention des récurrences dans le cadre d'un trouble bipolaire:*

La dose initiale recommandée est de 10 mg/jour. Chez les patients traités par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque, pour la prévention des récurrences, le traitement sera maintenu à la même dose. Si un nouvel épisode (maniaque, mixte ou dépressif) survient, le traitement par l'olanzapine doit être poursuivi (à la posologie optimale). Selon l'expression clinique de l'épisode, un traitement de la symptomatologie thymique sera associé.

Dans toutes les indications, la posologie journalière de l'olanzapine peut être adaptée en fonction de l'état clinique du patient entre 5 et 20 mg par jour. Une augmentation à des doses plus importantes que la dose initiale recommandée n'est conseillée qu'après une réévaluation clinique appropriée et ne doit généralement être envisagée qu'à intervalles de 24 heures minimum. L'olanzapine peut être administrée pendant ou en dehors des repas, la prise de nourriture n'ayant pas d'incidence sur l'absorption. Il convient de diminuer progressivement les doses lors de l'arrêt de l'olanzapine.

###### **Populations particulières**

###### *Population pédiatrique*

L'utilisation de l'olanzapine chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée du fait du manque de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité. Une prise de poids, des anomalies lipidiques et des taux de prolactine ont été rapportés selon une ampleur plus élevée dans les études à court terme chez les patients adolescents comparativement aux études chez les patients adultes ([voir rubriques 4.4; 4.8; 5.1 et 5.2](#)).

###### *Patients âgés*

Une dose initiale plus faible (5 mg par jour) n'est pas indiquée de façon systématique mais doit peut être envisagée chez les patients âgés de 65 ans et plus lorsque des facteurs cliniques le justifient ([voir rubrique 4.4](#)).

### Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

Une dose initiale plus faible (5 mg par jour) doit être envisagée pour ces patients. En cas d'insuffisance hépatique modérée (cirrhose, Child-Pugh de classe A ou B), la dose initiale devra être de 5 mg et sera augmentée avec précaution.

### Fumeurs

La dose initiale et l'intervalle de doses ne nécessitent pas d'adaptation chez les non fumeurs par rapport aux fumeurs. Le métabolisme de l'olanzapine peut être stimulé par le tabagisme. Une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la posologie de l'olanzapine peut être envisagée, si nécessaire (voir rubrique 4.5).

L'existence de plus d'un facteur pouvant ralentir le métabolisme (sexe féminin, sujet âgé, non fumeur) peut justifier une réduction de la dose initiale. Lorsqu'elle est indiquée, l'augmentation posologique sera faite avec précaution chez ces patients.

(Voir rubriques 4.5 et 5.2).

## **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant un risque connu de glaucome à angle fermé.

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

Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant cette période.

### **Démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou troubles du comportement**

L'utilisation de l'olanzapine chez les patients présentant une démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou troubles du comportement est déconseillée du fait d'une augmentation du risque de mortalité et d'accidents vasculaires cérébraux. Au cours d'essais cliniques contrôlés versus placebo (durée de 6 à 12 semaines), réalisés chez des patients âgés (âge moyen 78 ans) souffrant de démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou de troubles du comportement, l'incidence des décès dans le groupe olanzapine a été deux fois plus importante que celle observée dans le groupe placebo (3,5 versus 1,5 % respectivement).

L'incidence plus élevée de décès n'a pas été corrélée à la dose d'olanzapine (dose moyenne quotidienne de 4,4 mg) ou à la durée de traitement. Dans cette population de patients, un âge supérieur à 65 ans, une dysphagie, une sédation, une malnutrition et une déshydratation, une pathologie pulmonaire (telle qu'une pneumopathie avec ou sans inhalation) ou une utilisation concomitante de benzodiazépines peuvent être des facteurs prédisposant à une augmentation du risque de mortalité. Néanmoins, indépendamment de ces facteurs de risque, l'incidence de mortalité a été supérieure dans le groupe olanzapine (comparativement au placebo).

Des événements indésirables vasculaires cérébraux (tels qu'accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires), dont certains à issue fatale, ont été rapportés dans ces mêmes essais cliniques. Trois fois plus d'événements indésirables vasculaires cérébraux ont été rapportés dans le groupe de patients traités par olanzapine comparativement au groupe de patients traités par placebo (1,3% versus 0,4% respectivement). Tous les patients traités par olanzapine ou par placebo ayant présenté un événement vasculaire cérébral, avaient des facteurs de risque préexistants. Un âge supérieur à 75 ans et une démence de type vasculaire ou mixte ont été identifiés comme des facteurs de risque d'événements indésirables vasculaires cérébraux dans le groupe olanzapine. L'efficacité de l'olanzapine n'a pas été démontrée dans ces essais.

### **Maladie de Parkinson**

L'administration de l'olanzapine à des patients parkinsoniens atteints de psychoses médicamenteuses (agonistes dopaminergiques) est déconseillée. Au cours d'essais cliniques, une aggravation de la symptomatologie parkinsonienne et des hallucinations ont été très fréquemment rapportées et de façon plus fréquente qu'avec le placebo ([voir rubrique 4.8](#)); l'olanzapine n'était pas plus efficace que le placebo dans le traitement des symptômes psychotiques. Dans ces essais, les patients devaient être stabilisés en début d'étude avec la posologie minimale efficace du traitement anti-parkinsonien (agoniste dopaminergique) et poursuivre le même traitement antiparkinsonien, au même dosage, pendant toute l'étude. La posologie initiale de l'olanzapine était de 2,5 mg/jour puis pouvait être ajustée par l'investigateur jusqu'à un maximum de 15 mg/jour.

## **Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN)**

Le Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) est un syndrome potentiellement mortel associé au traitement antipsychotique. De rares cas rapportés comme Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) ont également été notifiés sous olanzapine. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales, et des signes d'instabilité neuro-végétative (instabilité du pouls et de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels qu'élevation des CPK, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris olanzapine doivent être arrêtés.

## **Hyperglycémie et diabète**

Des cas d'hyperglycémie et/ou de survenue ou exacerbation d'un diabète, associés parfois à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés de manière peu fréquente ([voir rubrique 4.8](#)).

Dans certains cas, une prise de poids antérieure, qui pourrait être un facteur prédisposant, a été rapportée. Une surveillance clinique appropriée est souhaitable conformément aux recommandations en vigueur sur les antipsychotiques, par exemple mesurer la glycémie au début du traitement par olanzapine, 12 semaines après l'instauration du traitement puis tous les ans. Les patients traités par des médicaments antipsychotiques, incluant OLANZAPINE EG, doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'une hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) et les patients ayant un diabète de type II ou des facteurs de risque de diabète de type II doivent être suivis régulièrement pour surveiller la détérioration du contrôle de la glycémie. Le poids doit être surveillé régulièrement, par exemple au début du traitement, 4, 8 et 12 semaines après l'instauration du traitement par olanzapine puis tous les 3 mois.

## **Anomalies lipidiques**

Des anomalies lipidiques ont été observées chez des patients traités par l'olanzapine au cours d'essais cliniques versus placebo ([voir rubrique 4.8](#)). Les modifications lipidiques doivent être prises en charge de façon appropriée au plan clinique, notamment chez les patients présentant des troubles lipidiques et chez les patients ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement de troubles lipidiques. Le bilan lipidique des patients traités par des médicaments antipsychotiques, incluant OLANZAPINE EG, doit être surveillé régulièrement conformément aux recommandations en vigueur sur les antipsychotiques, par exemple au début du traitement, 12 semaines après l'instauration du traitement par olanzapine puis tous les 5 ans.

## **Activité anticholinergique**

Bien que l'olanzapine ait montré une activité anticholinergique in vitro, l'incidence des effets liés à cette activité a été faible au cours des essais cliniques. Cependant, l'expérience clinique de l'olanzapine étant limitée chez les patients ayant une pathologie associée, la prudence est recommandée lors de sa prescription chez des patients présentant des symptômes d'hypertrophie prostatique, d'iléus paralytique ou de toute autre pathologie en rapport avec le système cholinergique.

## **Fonction hépatique**

Des élévations transitoires et asymptomatiques des aminotransférases (ALAT et ASAT) ont été fréquemment observées notamment en début de traitement. La prudence s'impose chez les patients présentant une élévation des ALAT et/ou des ASAT, chez les patients présentant des signes et des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique, chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique pré-traitement et chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques et un suivi doit être instauré. Dans les cas où une hépatite a été diagnostiquée (comprenant des atteintes hépatiques cytolytiques, cholestatiques ou mixtes), le traitement par olanzapine doit être arrêté.

## **Neutropénie**

La prudence s'impose chez les patients dont le nombre de leucocytes et/ou de neutrophiles est faible quelle qu'en soit la cause, chez les patients recevant des médicaments connus pour induire des neutropénies, chez les patients ayant des antécédents de dépression médullaire ou de myélotoxicité médicamenteuse, chez les patients atteints de dépression médullaire qu'elle soit en relation avec une pathologie intercurrente, une radiothérapie ou une chimiothérapie et chez les patients atteints d'hyperéosinophilie ou de syndrome myéloprolifératif. Des neutropénies ont été fréquemment rapportées lors de l'administration concomitante de l'olanzapine et du valproate ([voir rubrique 4.8](#)).

## **Arrêt du traitement**

Des symptômes aigus tels que sueurs, insomnie, tremblement, anxiété, nausées ou vomissements ont été rarement rapportés ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ) lors de l'arrêt brutal du traitement par olanzapine.

## **Intervalle QT**

Au cours des essais cliniques, un allongement du QTc cliniquement significatif (QT corrigé selon la formule de Fridericia [QTcF]  $\geq 500$  millisecondes [msec] à n'importe quel moment après l'inclusion chez les patients ayant à l'inclusion un QTcF  $< 500$  msec) a été rapporté de manière peu fréquente (0,1% à 1%) chez les patients traités par olanzapine, sans différence significative par rapport au placebo quant aux événements cardiaques associés. Cependant, la prudence est recommandée lors de la co-prescription avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc notamment chez le sujet âgé ou chez des patients présentant un syndrome de QT long congénital, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie cardiaque, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie.

## **Atteintes thrombo-emboliques**

Des atteintes thrombo-emboliques veineuses ont été rapportées de manière peu fréquente avec l'olanzapine ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ). Il n'a pas été établi de lien de causalité entre la survenue de ces atteintes et le traitement par olanzapine. Cependant les patients schizophrènes présentant souvent des facteurs de risque thromboemboliques veineux, tout facteur de risque potentiel d'atteintes thrombo-emboliques veineuses (telle l'immobilisation prolongée) doit être identifié et des mesures préventives mises en œuvre.

## **Activité générale sur le Système Nerveux Central**

Compte-tenu des principaux effets de l'olanzapine sur le Système Nerveux Central, il faudra être prudent lors de l'association avec des médicaments à action centrale et avec l'alcool. Du fait de son activité antagoniste de la dopamine in vitro, l'olanzapine peut antagoniser les effets des agonistes directs et indirects de la dopamine.

## **Convulsions**

L'olanzapine doit être utilisée avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de convulsions ou qui sont placés dans des conditions susceptibles d'abaisser leur seuil convulsif. Des cas de convulsions ont été rapportés de manière peu fréquente chez les patients traités par olanzapine. Dans la plupart de ces cas, il existait soit des antécédents de convulsions soit des facteurs de risque de convulsions.

## **Dyskinésie tardive**

Dans les études comparatives de durée inférieure ou égale à un an, la survenue des dyskinésies liées au traitement a été significativement plus faible dans le groupe olanzapine. Cependant le risque de survenue de dyskinésie tardive augmentant avec la durée de l'exposition, la réduction posologique voire l'arrêt du traitement doivent être envisagés dès l'apparition de signes de dyskinésie tardive. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

## **Hypotension orthostatique**

Une hypotension orthostatique a été rarement observée chez les sujets âgés lors des essais cliniques. Il est recommandé de mesurer périodiquement la pression artérielle des patients de plus de 65 ans.

## **Mort subite d'origine cardiaque**

Depuis la commercialisation de l'olanzapine, des cas de mort subite d'origine cardiaque ont été rapportés chez les patients traités avec l'olanzapine. Dans une étude observationnelle rétrospective, le risque de mort subite présumée d'origine cardiaque chez les patients traités avec l'olanzapine a été environ le double du risque existant chez les patients ne prenant pas d'antipsychotiques. Dans cette étude, le risque avec l'olanzapine a été comparable au risque avec des antipsychotiques atypiques inclus dans une analyse groupée.

## **Population pédiatrique**

L'olanzapine n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents. Des études réalisées chez des patients âgés de 13 à 17 ans ont montré divers événements indésirables, incluant prise de poids, modification des paramètres métaboliques et élévations des taux sanguins de prolactine ([voir rubriques 4.8](#) et [5.1](#)).

## **Excipient**

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Non modifié

## 4.6. Grossesse et allaitement

### Grossesse

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée chez la femme enceinte. Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'olanzapine. Cependant, l'expérience chez la femme étant limitée, l'olanzapine ne doit être administrée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques fœtaux potentiels.

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

### Allaitement

Dans une étude chez des femmes volontaires qui allaitaient, l'olanzapine a été retrouvée dans le lait maternel. L'exposition moyenne des nouveau-nés à l'état d'équilibre (en mg/kg) a été estimée à environ 1,8 % de la dose d'olanzapine reçue par la mère (en mg/kg).

L'allaitement maternel est donc déconseillé aux patientes en cours de traitement par olanzapine.

### Fertilité

Les effets sur la fertilité ne sont pas connus (voir les informations précliniques mentionnées à la rubrique 5.3).

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

Non modifié

## 4.8. Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

#### Adultes

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 1$  % des patients) au cours des essais cliniques ont été: somnolence, prise de poids, éosinophilie, augmentation des taux de prolactine, de cholestérol, de la glycémie et de la triglycéridémie ([voir rubrique 4.4](#)), glucosurie, augmentation de l'appétit, sensation vertigineuse, akathisie, parkinsonisme, leucopénie, neutropénie ([voir rubrique 4.4](#)), dyskinésie, hypotension orthostatique, effets anticholinergiques, élévations transitoires asymptomatiques des aminotransférases ([voir rubrique 4.4](#)), rash, asthénie, fatigue fièvre, arthralgie, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, uricémie augmentée, créatine phosphokinase sanguine augmentée et œdème.

### Liste tabulée des effets indésirables

La liste des effets indésirables présentés dans le tableau suivant a été établie à partir du recueil des événements indésirables et des examens de laboratoire issus de la notification spontanée et des essais cliniques.

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Les catégories de fréquence sont définies ainsi : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
	Eosinophilie Leucopénie <sup>10</sup> Neutropénie <sup>10</sup>		Thrombopénie <sup>11</sup>	
<b>Affections du système immunitaire</b>				
		Hypersensibilité <sup>11</sup>		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Prise de poids <sup>1</sup>	Augmentation de la cholestérolémie <sup>2,3</sup> Augmentation de la glycémie <sup>4</sup> Augmentation de la triglycéridémie <sup>2,5</sup> Glucosurie Augmentation de l'appétit	Survenue ou exacerbation d'un diabète, associée parfois à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas ( <a href="#">voir rubrique 4.4</a> ) <sup>11</sup>	Hypothermie <sup>12</sup>	
<b>Affections du système nerveux</b>				
Somnolence	Vertiges Akathisie <sup>6</sup> Parkinsonisme <sup>6</sup> Dyskinésie <sup>6</sup>	Convulsions avec, dans la plupart des cas, des antécédents de convulsions ou bien des facteurs de risque de convulsions rapportés <sup>11</sup> . Dystonie (incluant des crises oculogyres <sup>11</sup> ) Dyskinésie tardive <sup>11</sup> Amnésie <sup>9</sup> Dysarthrie	Syndrome Malin des Neuroleptiques ( <a href="#">voir rubrique 4.4</a> ) <sup>12</sup> Symptômes à l'arrêt du traitement <sup>7, 12</sup> .	
<b>Affections cardiaques</b>				
		Bradycardie Allongement du QTc ( <a href="#">voir rubrique 4.4</a> )	Tachycardie/fibrillation ventriculaire Mort subite ( <a href="#">voir rubrique 4.4</a> ) <sup>11</sup>	
<b>Affections vasculaires</b>				
Hypotension orthostatique <sup>10</sup>		Atteinte thromboembolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) ( <a href="#">voir rubrique 4.4</a> ).		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		

<b>Affections gastro -intestinales</b>				
	Effets anticholinergiques légers et transitoires tels que constipation et bouche sèche	Distension abdominale <sup>9</sup>	Pancréatite <sup>11</sup>	
<b>Affections hépato-biliaires</b>				
	Elévations transitoires et asymptomatiques des aminotransférases (ASAT, ALAT), particulièrement en début de traitement (voir rubrique 4.4).		Hépatite (comprenant des atteintes hépatiques cytolytiques, cholestatiques ou mixtes) <sup>11</sup>	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
	Rash	Réaction de photosensibilité Alopécie		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques et osseuses</b>				
	Arthralgie <sup>9</sup>		Rhabdomyolyse <sup>11</sup>	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				
		Incontinence urinaire Rétention urinaire Retard à la miction <sup>11</sup>		
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>				
				Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né (voir rubrique 4.6)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>				
	Dysfonction érectile chez les hommes Diminution de la libido chez les hommes et les femmes	Aménorrhée Tension mammaire Galactorrhée chez les femmes Gynécomastie/ tension mammaire chez les hommes	Priapisme <sup>12</sup>	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
	Asthénie Fatigue Œdème Fièvre <sup>10</sup>			

Investigations				
Augmentation de la prolactinémie <sup>8</sup>	Phosphatase alcaline sanguine augmentée <sup>10</sup>	Augmentation de la bilirubine totale		
	Créatine phosphokinase sanguine augmentée <sup>11</sup>			
	Gamma-glutamyltransférase augmentée <sup>10</sup>			
	Uricémie augmentée <sup>10</sup>			

<sup>1</sup>Une prise de poids cliniquement significative a été observée dans toutes les catégories d'Indice de Masse Corporelle (IMC) de départ. Après un traitement de courte durée (durée médiane de 47 jours), une augmentation de poids supérieure ou égale à 7% par rapport au poids initial a été très fréquente (22%), une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % par rapport au poids initial a été fréquente (4.2%) et une augmentation de poids supérieure ou égale à 25% par rapport au poids initial a été peu fréquente (0.8%). Une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 %, à 15 % et à 25% par rapport au poids initial a été très fréquente (64,4 %, 31,7 % et 12,3 % respectivement) lors d'une utilisation prolongée (au moins 48 semaines).

<sup>2</sup>Les augmentations moyennes des taux lipidiques à jeun (cholestérol total, cholestérol LDL et triglycérides) ont été plus élevées chez les patients sans signes de trouble des lipides au début du traitement.

<sup>3</sup>Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement (< 5.17 mmol/l) qui sont devenus élevés (≥ 6.2 mmol/l). Une augmentation des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (≥ 5.17-< 6.2 mmol/l) à des valeurs élevées (≥ 6.2 mmol/l) a été très fréquente.

<sup>4</sup>Observée pour des taux à jeun normaux au début de traitement (< 5.56 mmol/l) qui sont devenus élevés (≥ 7 mmol/l). Une augmentation des taux de glucose à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (≥ 5.56 - < 7 mmol/l) à une valeur élevée (≥ 7 mmol/l) a été très fréquente.

<sup>5</sup>Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement (< 1.69 mmol/l) qui sont devenus élevés (≥ 2.26 mmol/l). Une augmentation des taux de triglycérides à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (≥ 1.69 mmol/l - < 2.26 mmol/l) à des valeurs élevées (≥ 2.26 mmol/l) a été très fréquente.

<sup>6</sup>Au cours d'essais cliniques, l'incidence des troubles parkinsoniens et des dystonies dans le groupe olanzapine était numériquement supérieure à celle du groupe placebo (pas de différence statistique significative). Les patients traités par l'olanzapine ont présenté une plus faible incidence de troubles parkinsoniens, d'akathisie et de dystonie que les patients traités par l'halopéridol à des posologies comparables. En l'absence d'information précise concernant les antécédents de mouvements anormaux extrapyramidaux de survenue aiguë ou tardive, on ne peut conclure à ce jour que l'olanzapine entraîne moins de dyskinésies tardives et/ou de syndromes extrapyramidaux tardifs.

<sup>7</sup>Des symptômes aigus tels sueurs, insomnie, tremblement, anxiété, nausées et vomissements ont été rapportés lors de l'arrêt brutal du traitement par olanzapine.

<sup>8</sup>Dans des études cliniques allant jusqu'à 12 semaines, une prolactinémie dépassant la limite supérieure de la normale a été observée chez environ 30 % des patients traités avec l'olanzapine et ayant un taux de prolactine normal au début du traitement. Chez la majorité de ces patients, les augmentations étaient généralement légères et sont restées inférieures à deux fois la limite supérieure de la normale.

<sup>9</sup>Effet indésirable identifié à partir de la base de données des essais cliniques intégrant l'olanzapine.

<sup>10</sup>Telles qu'évaluées grâce aux valeurs mesurées à partir de la base de données des essais cliniques intégrant l'olanzapine.

<sup>11</sup>Effet indésirable identifié à partir de la notification spontanée dont la fréquence est déterminée en utilisant la base de données intégrant olanzapine.

<sup>12</sup>Effet indésirable identifié à partir de la notification spontanée dont la fréquence est estimée à la limite de l'intervalle de confiance à 95% en utilisant la base de données intégrant olanzapine.

### Utilisation prolongée (au moins 48 semaines)

La proportion de patients ayant présenté des modifications indésirables cliniquement significatives du poids (augmentation), du glucose, du cholestérol total/HDL/LDL ou des triglycérides a augmenté au cours du temps. Chez les patients adultes qui ont suivi 9-12 mois de traitement, le taux d'augmentation de la glycémie sanguine moyenne a diminué après 6 mois environ.

### Information complémentaire concernant des populations particulières

Au cours d'essais cliniques chez des patients âgés déments, le traitement par olanzapine a été associé à une incidence supérieure de décès et d'événements indésirables vasculaires cérébraux par rapport au placebo ([voir rubrique 4.4](#)). Une démarche anormale et des chutes ont été des événements indésirables très fréquemment rapportés avec olanzapine. Des pneumopathies, une augmentation de la température corporelle, une léthargie, un érythème, des hallucinations visuelles et des incontinences urinaires ont été fréquemment observés.

Au cours d'essais cliniques menés chez des patients parkinsoniens souffrant de psychoses médicamenteuses (agonistes dopaminergiques), une aggravation de la symptomatologie parkinsonienne et des hallucinations ont été très fréquemment rapportées et ce, de façon plus fréquente, qu'avec le placebo.

Au cours d'un essai clinique mené chez des patients présentant un épisode maniaque dans le cadre de troubles bipolaires, lors de la prise concomitante de valproate la fréquence des neutropénies a été de 4,1%; un facteur contributif potentiel pourrait être des taux plasmatiques élevés de valproate. Une augmentation supérieure à 10% des cas de tremblements, bouche sèche, augmentation de l'appétit et prise de poids a été observée lors de l'association de l'olanzapine au lithium ou au valproate. Des troubles de l'élocution ont également été fréquemment rapportés. Lors de l'association de l'olanzapine au lithium ou au valproate une augmentation supérieure ou égale à 7% du poids initial est survenue chez 17,4% des patients pendant la phase aiguë du traitement (jusqu'à 6 semaines). Lors du traitement au long cours par l'olanzapine (jusqu'à 12 mois) dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, une augmentation de poids supérieure ou égale à 7% par rapport au poids initial a été rapportée chez 39,9% des patients.

### Population pédiatrique

L'olanzapine n'est pas indiquée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Bien qu'aucune étude clinique comparant les adolescents aux adultes n'ait été réalisée, les données issues des études réalisées chez l'adolescent ont été comparées à celles issues des essais chez l'adulte.

Le tableau suivant résume les effets indésirables rapportés avec une fréquence plus importante chez les patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans) que chez les patients adultes ou les effets indésirables uniquement observés lors des essais cliniques de courte durée réalisés chez les patients adolescents.

Une prise de poids cliniquement significative ( $\geq 7\%$ ) surviendrait plus fréquemment chez les adolescents comparés à des patients adultes avec une exposition comparable. L'amplitude de la prise de poids et la proportion des patients adolescents qui ont eu une augmentation du poids cliniquement significative ont été plus importantes lors d'une exposition prolongée (au moins 24 semaines) que lors d'une exposition de courte durée.

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Les catégories de fréquence sont définies ainsi : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> <i>Très fréquent:</i> Prise de poids <sup>13</sup> , augmentation de la triglycéridémie <sup>14</sup> , Augmentation de l'appétit. <i>Fréquent:</i> Augmentation de la cholestérolémie <sup>15</sup>
<b>Affections du système nerveux</b> <i>Très fréquent:</i> Sédation (dont hypersomnie, léthargie, somnolence)
<b>Affections gastro-intestinales</b> <i>Fréquent:</i> Bouche sèche
<b>Affections hépato-biliaires</b> <i>Très fréquent:</i> Elévations des aminotransférases (ASAT, ALAT; <a href="#">voir rubrique 4.4</a> ).
<b>Investigations</b> <i>Très fréquent:</i> Diminution de la bilirubine totale, augmentation de la Gamma Glutamyl Transférase, Augmentation de la prolactinémie <sup>16</sup> .

<sup>13</sup>Après un traitement de courte durée (durée médiane de 22 jours), une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % par rapport au poids initial (kg) a été très fréquente (40,6 %), une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % par rapport au poids initial a été fréquente (7,1 %) et une augmentation de poids supérieure ou égale à 25 % par rapport au poids initial a été fréquente (2,5 %). Lors d'une exposition prolongée (au moins 24 semaines), 89,4 % des patients ont eu une augmentation du poids supérieure ou égale à 7 %, 55,3 % ont eu une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % et 29,1% ont eu une augmentation de poids supérieure ou égale à 25% par rapport à leur poids initial.

<sup>14</sup>Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement (< 1.016 mmol/l) qui sont devenus élevés (≥ 1.467 mmol/l) et des modifications des taux de triglycérides à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (≥ 1.016 mmol/l -< 1.467 mmol/l) devenant élevée (≥ 1.467 mmol/l).

<sup>15</sup>Des modifications des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur normale au début du traitement (< 4.39 mmol/l) devenant élevée (≥ 5.17 mmol/l) a été fréquente. Des modifications des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (≥ 4.39 - < 5.17 mmol/l) devenant élevée (≥ 5.17 mmol/l) ont été très fréquentes.

<sup>16</sup>Augmentation de la prolactinémie rapportée chez 47,4 % des patients adolescents.

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

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9. Surdosage**

### **Signes et symptômes**

En cas de surdosage, les symptômes très fréquemment observés (incidence > 10 %) sont: tachycardie, agitation/agressivité, dysarthrie, symptômes extrapyramidaux divers et diminution du niveau de conscience allant de la sédation au coma.

Les autres effets cliniquement significatifs du surdosage sont: délire, convulsions, coma, éventuel syndrome malin des neuroleptiques, insuffisance respiratoire, fausse route, hypertension ou hypotension, arythmies cardiaques (moins de 2 % des cas de surdosage) et arrêt cardio-respiratoire. Des évolutions fatales ont été rapportées pour des surdosages aigus à une dose aussi basse que 450 mg mais une évolution favorable a également été rapportée à la suite de surdosage par environ 2 g d'olanzapine orale.

### **Conduite à tenir**

Il n'y a pas d'antidote spécifique de l'olanzapine. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements. La prise en charge standard d'un surdosage peut être utilisée (lavage gastrique, administration de charbon activé). L'administration concomitante de charbon activé réduit la biodisponibilité orale de l'olanzapine de 50 à 60 %.

Un traitement symptomatique et une surveillance des fonctions vitales doivent être mis en œuvre selon l'état clinique, y compris un traitement de l'hypotension et du collapsus circulatoire et une assistance respiratoire. Ne pas utiliser l'adrénaline, la dopamine ou un autre bêta-sympathomimétique car la stimulation des récepteurs bêta adrénergiques peut aggraver l'hypotension. Un monitoring cardiovasculaire est nécessaire pour déceler d'éventuelles arythmies. Une surveillance médicale étroite et le monitoring doivent être poursuivis jusqu'à la guérison du patient.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique: antipsychotique, code ATC N05AH03.**

### **Effets pharmacodynamiques**

L'olanzapine est un agent antipsychotique, un traitement antimanique et thymorégulateur avec un large profil pharmacologique sur un certain nombre de récepteurs.

Dans les études précliniques, l'olanzapine a montré une affinité pour certains récepteurs ( $K_i < 100$  nM) tels que les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, dopaminergiques D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, muscariniques cholinergiques M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, alpha-1 adrénnergiques et les récepteurs histaminiques H<sub>1</sub>. Des études de comportement chez l'animal ont montré un antagonisme des systèmes 5HT, dopaminergiques et cholinergiques, ce qui confirme le profil de liaison aux récepteurs.

Il a été démontré dans des études *in vitro* que l'olanzapine avait une plus grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub> que pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>, et une plus grande activité *in vivo* sur les modèles 5HT<sub>2</sub> par rapport aux modèles D<sub>2</sub>.

Il a été démontré par des études électrophysiologiques que l'olanzapine réduit de façon sélective la transmission au niveau des neurones dopaminergiques du système mésolimbique (A10) alors que l'effet observé sur le système striatal (A9) impliqué dans l'activité motrice est limité. L'olanzapine réduit la réponse d'évitement conditionné, test qui peut indiquer une activité antipsychotique, à des doses inférieures à celles responsables d'induction de catalepsie, effet qui peut indiquer la survenue d'effets indésirables moteurs. Contrairement à d'autres agents antipsychotiques, l'olanzapine augmente la réponse à un test «d'anxiolyse».

Dans une étude de tomographie par émission de positron (PET) chez le volontaire sain utilisant une dose orale unique (10 mg), l'olanzapine a entraîné une occupation des récepteurs 5HT<sub>2A</sub> supérieure à celle des récepteurs D<sub>2</sub>. De plus, une étude d'imagerie SPECT chez des patients schizophrènes a mis en évidence une occupation du système striatal D<sub>2</sub> plus faible chez les patients répondant à l'olanzapine que chez les patients répondant à d'autres antipsychotiques et à la risperidone, et comparable à celle observée chez des patients répondant à la clozapine.

### **Efficacité clinique**

Dans les deux études versus placebo et dans deux études sur trois réalisées versus produits de référence chez 2900 patients schizophrènes présentant à la fois une symptomatologie positive et négative, l'olanzapine a été associée à une amélioration de la symptomatologie positive et négative statistiquement plus importante que celles observées sous placebo ou sous produits de référence.

Dans un essai international comparatif en double aveugle ayant inclus 1481 patients présentant des troubles schizophréniques ou schizo-affectifs ou apparentés, associés à des symptômes dépressifs d'intensités variables (score initial à l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg de 16,6), une analyse prospective dont un critère secondaire de jugement était l'évolution de la symptomatologie dépressive avant - après traitement a mis en évidence une amélioration statistiquement plus importante ( $p = 0,001$ ) dans le groupe de traitement olanzapine (- 6.0) que dans le groupe de traitement halopéridol (-3,1).

Chez les patients présentant un épisode maniaque ou mixte dans le cadre de troubles bipolaires, l'olanzapine a montré une efficacité supérieure à celle du placebo et du valproate monosodique sur la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. L'olanzapine a également montré des résultats d'efficacité comparables à l'halopéridol en terme de proportion de patients en rémission des symptômes maniaques et dépressifs à 6 et 12 semaines. Dans une étude chez des patients traités par le lithium ou le valproate depuis au moins deux semaines, l'introduction de 10 mg d'olanzapine (en association avec le lithium ou le valproate), a entraîné après 6 semaines, une réduction des symptômes maniaques supérieure à celle observée chez les patients traités par le lithium ou le valproate en monothérapie.

Dans le cadre de l'évaluation de la prévention des récurrences dans le trouble bipolaire, une étude randomisée versus placebo évaluant l'efficacité d'un traitement de 12 mois par olanzapine, a été menée chez des patients ayant atteint la rémission d'un épisode maniaque après un traitement par olanzapine. Une différence significative en faveur du groupe olanzapine par rapport au groupe placebo a été observée pour le critère principal d'évaluation de la récurrence dans le trouble bipolaire. Pour les critères d'évaluation d'une récurrence maniaque et d'une récurrence dépressive une différence significative en faveur du groupe olanzapine par rapport au groupe placebo a également été observée.

Une deuxième étude randomisée évaluant la non infériorité à 12 mois de l'olanzapine versus le lithium dans la prévention des récurrences, chez des patients ayant atteint la rémission d'un épisode maniaque, après un traitement associant l'olanzapine avec le lithium, a été menée. L'olanzapine s'est montrée statistiquement non-inférieure au lithium sur le taux de récurrence, critère principal de l'étude (olanzapine 30,0 %, lithium 38,3 %;  $p=0,055$ ).

Dans une étude comparative à 18 mois chez des patients présentant un épisode maniaque ou mixte stabilisés après un traitement associant l'olanzapine avec un thymorégulateur (lithium ou valproate), le groupe associant l'olanzapine avec un thymorégulateur (lithium ou valproate) ne présentait pas une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe traité par un thymorégulateur (lithium ou valproate) seul dans le délai de survenue d'une récurrence syndromique.

## **Population pédiatrique**

Les données comparatives d'efficacité chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) sont limitées à des études à court terme dans la schizophrénie (6 semaines) et la manie associée à des troubles bipolaires de type I (3 semaines), impliquant moins de 200 adolescents. L'olanzapine a été utilisée à une dose flexible démarrant à 2,5 mg et allant jusqu'à 20 mg par jour. Durant le traitement par l'olanzapine, les adolescents ont pris de manière significative plus de poids comparativement aux adultes.

L'ampleur des modifications des taux à jeun de cholestérol total, de triglycérides, de cholestérol LDL et de prolactine ([voir rubriques 4.4 et 4.8](#)) était plus importante chez les adolescents que chez les adultes. Il n'y a pas de données comparatives sur le traitement de maintien ou sur la sécurité à long terme ([voir rubriques 4.4 et 4.8](#)). Les informations sur la sécurité d'emploi à long terme sont principalement limitées à des données non-contrôlées en ouvert.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

L'olanzapine est bien absorbée après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes dans un délai de 5 à 8 heures. L'absorption n'est pas influencée par la présence d'aliments. La biodisponibilité orale absolue par rapport à l'administration intraveineuse n'a pas été déterminée.

### **Distribution**

Le taux de fixation de l'olanzapine sur les protéines plasmatiques est d'environ 93 %, pour une fourchette de concentration allant d'environ 7 à 1000 ng/ml. L'olanzapine se lie essentiellement à l'albumine et à l' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide.

### **Biotransformation**

L'olanzapine est métabolisée dans le foie par conjugaison et oxydation. Le principal métabolite circulant est le 10-N-glucuronide; il ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Les cytochromes P450-CYP1A2 et P450-CYP2D6 entraînent la formation du métabolite N-desmethyl et du métabolite 2-hydroxymethyl. Ces deux métabolites ont montré une activité pharmacologique in vivo significativement plus faible que l'olanzapine dans les études animales. L'activité pharmacologique principale est due à la molécule mère, l'olanzapine.

### **Élimination**

Après administration orale, la demi-vie moyenne d'élimination terminale de l'olanzapine chez le sujet sain varie selon l'âge et le sexe.

Chez le sujet sain âgé (65 ans et plus), par rapport au sujet sain jeune, la demi-vie moyenne d'élimination de l'olanzapine est prolongée (51,8 versus 33,8 heures) et la clairance est réduite (17,5 vs 18,2 L/heure). La variabilité pharmacocinétique chez le sujet âgé est comparable à celle observée chez le sujet jeune. Chez 44 patients schizophrènes et âgés de plus de 65 ans, des doses de 5 à 20 mg par jour n'ont pas été associées à un profil d'effets indésirables particulier.

Chez la femme, par rapport à l'homme, la demi-vie d'élimination moyenne est légèrement prolongée (36,7 vs 32,3 heures) et la clairance est réduite (18,9 vs 27,3 L/heure). Cependant l'olanzapine (5-20 mg) a montré un profil de sécurité comparable chez la femme (n=467) et chez l'homme (n=869).

### **Insuffisant rénal**

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 10 mL/min), par rapport aux sujets sains, ni la demi-vie d'élimination moyenne (37,7 vs 32,4 heures), ni la clairance (21,2 vs 25,0 L/heure) ne sont significativement différentes. Toutefois, des études du bilan de masse ont montré qu'environ 57 % d'une dose d'olanzapine marquée par un isotope radioactif ont été excrétés dans les urines, principalement sous forme de métabolites.

### **Fumeurs**

Chez les sujets fumeurs avec une insuffisance hépatique modérée, la demi-vie d'élimination moyenne est prolongée (39,3 heures) et la clairance (18,0 l/heure) est réduite de la même façon que chez les sujets sains (respectivement 48,8 heures et 14,1 l/heure).

Chez les non fumeurs, par rapport aux fumeurs (hommes et femmes), la demi-vie d'élimination est prolongée (38,6 vs 30,4 heures) et la clairance est réduite (18.6 vs 27.7 l/heure).

La clairance plasmatique de l'olanzapine est plus faible chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes, chez les femmes que chez les hommes, et chez les non fumeurs que chez les fumeurs. Toutefois, l'impact de l'âge, du sexe, du tabagisme sur la clairance et la demi-vie de l'olanzapine est faible par rapport à la variabilité globale interindividuelle.

Une étude comprenant des sujets caucasiens, japonais et chinois, n'a montré aucune différence dans les paramètres pharmacocinétiques entre les trois populations.

### **Population pédiatrique**

Adolescents (âgés de 13 à 17 ans): les paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine sont similaires entre les adolescents et les adultes. Dans des études cliniques, la moyenne d'exposition à l'olanzapine était approximativement supérieure de 27 % chez les adolescents. Les différences démographiques entre les adolescents et les adultes concernent un poids corporel moyen inférieur et un nombre moins important de fumeurs chez les adolescents. De tels facteurs pourraient contribuer à l'observation de la moyenne d'exposition plus élevée chez les adolescents.

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

Non modifié

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

Non modifié

### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

### **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

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

Non modifié

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

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

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

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

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

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

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

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

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

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

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

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

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

Non modifié

#### Encadré

**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.

#### Sommaire notice

Non modifié

### 1. QU'EST-CE QUE OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

#### Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

#### Indications thérapeutiques

OLANZAPINE EG est utilisé pour traiter les pathologies suivantes :

- La schizophrénie, une maladie qui s'accompagne de symptômes tels qu'entendre, voir et sentir des choses qui n'existent pas, avoir des croyances erronées, une suspicion inhabituelle, et un retrait affectif et social. Les personnes qui ont cette maladie peuvent également se sentir déprimées, anxieuses ou tendues.
- Des épisodes maniaques modérés à sévères, caractérisés par un état d'excitation ou d'euphorie.

Il a été démontré qu'OLANZAPINE EG prévient les récurrences de ces symptômes chez les patients présentant un trouble bipolaire ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque.

### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé ?

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

#### Contre-indications

**Ne prenez jamais OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé :**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'olanzapine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6. Une réaction allergique peut prendre la forme d'une éruption, de démangeaisons, de gonflement de la face ou des lèvres, ou de difficulté à respirer. Si vous avez déjà éprouvé de telles manifestations, vous devez en informer votre médecin.
- Si on vous a préalablement diagnostiqué des problèmes oculaires tels que certains types de glaucome (augmentation de la pression intra-oculaire).

### **Mises en garde et précautions d'emploi**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé :

- L'utilisation d'OLANZAPINE EG chez les patients âgés souffrant de démence, est déconseillée car elle peut entraîner des effets indésirables graves.
- Comme pour tous les médicaments de ce type, OLANZAPINE EG peut provoquer des mouvements anormaux, principalement de la face ou de la langue. En cas de survenue de tels effets après avoir reçu OLANZAPINE EG, informez votre médecin.
- Très rarement, les médicaments de ce type peuvent entraîner simultanément de la fièvre, une accélération de la respiration, une sudation, une rigidité musculaire et une somnolence ou une envie de dormir. Si de tels effets surviennent, consultez immédiatement votre médecin.
- Une prise de poids a été observée chez des patients prenant OLANZAPINE EG. Vous et votre médecin devez vérifier votre poids régulièrement. Envisagez de vous orienter vers un diététicien ou une aide avec un régime alimentaire si nécessaire.
- Des taux élevés de sucre et de graisses (triglycérides et cholestérol) dans le sang ont été observés chez des patients prenant OLANZAPINE EG. Votre médecin devra réaliser des tests sanguins afin de vérifier les taux de sucre et de certaines graisses dans votre sang avant que vous ne commenciez à prendre OLANZAPINE EG et régulièrement pendant le traitement.
- Informez le médecin si vous ou quelqu'un d'autre dans votre famille avez des antécédents de caillots sanguins car les médicaments de cette classe ont été associés à la formation de caillots sanguins.

Si vous souffrez de l'une des maladies suivantes, veuillez en informer votre médecin le plus tôt possible:

- Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire (symptômes temporaires d'accident vasculaire cérébral).
- Maladie de Parkinson.
- Problèmes de prostate.
- Constipation importante (ileus paralytique).
- Maladie du foie ou des reins.
- Troubles du sang.
- Maladie cardiaque.
- Diabète.
- Convulsions.

Si vous souffrez de démence et si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (« attaque »), vous ou votre entourage soignant devez en informer votre médecin.

A titre de précaution, si vous avez plus de 65 ans, votre pression artérielle peut être contrôlée par votre médecin.

### **Enfants et adolescents**

OLANZAPINE EG n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

#### Excipient :

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

### *Interactions avec d'autres médicaments*

#### **Autres médicaments et OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé**

Pendant le traitement par OLANZAPINE EG, vous ne devez prendre d'autres médicaments que si votre médecin vous y autorise. La prise d'OLANZAPINE EG peut entraîner une somnolence si vous prenez OLANZAPINE EG avec des antidépresseurs ou des médicaments pour l'anxiété ou l'insomnie (tranquillisants).

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

En particulier, informez votre médecin si vous prenez :

- un traitement pour la maladie de Parkinson.
- de la carbamazépine (un antiépileptique et stabilisateur de l'humeur), de la fluvoxamine (un antidépresseur) ou de la ciprofloxacine (un antibiotique) - il peut être nécessaire de modifier votre dose d'OLANZAPINE EG.

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

##### **OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé avec de l'alcool**

Ne buvez pas d'alcool pendant le traitement par OLANZAPINE EG car son association avec l'alcool peut entraîner une somnolence.

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

##### **Grossesse et allaitement**

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.

Ce médicament ne doit pas vous être prescrit si vous allaitez, car de faibles quantités d'OLANZAPINE EG peuvent passer dans le lait maternel.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé OLANZAPINE EG durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse) : tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, problème de respiration et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

#### *Sportifs*

Non modifié

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

Non modifié

#### *Liste des excipients à effet notoire*

**OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé contient du lactose.**

### **3. COMMENT PRENDRE OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

Non modifié

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

##### **Posologie**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin vous indiquera combien de comprimés d'OLANZAPINE EG vous devez prendre et pendant combien de temps. La dose journalière d'OLANZAPINE EG se situe entre 5 et 20 mg. Consultez votre médecin si vos symptômes réapparaissent mais n'arrêtez pas de prendre OLANZAPINE EG sauf nouvelle indication de votre médecin.

##### **Mode d'administration**

OLANZAPINE EG doit être pris une fois par jour, conformément à la prescription de votre médecin. Efforcez-vous de prendre le ou les comprimés à la même heure tous les jours, avant, pendant ou après les repas

Avalez les comprimés d'OLANZAPINE EG entiers, avec de l'eau.

### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

#### **Si vous avez pris plus d'OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :**

Les patients ayant pris plus d'olanzapine qu'ils n'auraient dû ont présenté les symptômes suivants: accélération du rythme cardiaque, agitation/agressivité, problèmes d'élocution, mouvements anormaux (particulièrement du visage et de la langue), diminution du niveau de conscience.

Les autres symptômes peuvent être: confusion, convulsions (épilepsie), coma, association de fièvre, d'une accélération de la respiration, de sueurs, de raideur musculaire, de somnolence ou d'une envie de dormir ; diminution de la fréquence respiratoire, « fausse route », pression artérielle élevée ou basse, troubles du rythme cardiaque.

Contactez votre médecin ou votre hôpital immédiatement si vous présentez l'un des symptômes ci-dessus.

Montrez lui votre boîte de comprimés.

### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié

### *Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

### *Description des effets indésirables*

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

Informez votre médecin immédiatement si vous avez :

- des mouvements anormaux (un effet indésirable fréquent qui peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10) particulièrement du visage et de la langue ;
- des caillots sanguins dans les veines (un effet indésirable peu fréquent qui peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100) en particulier dans les jambes (les symptômes comprennent gonflement, douleur et rougeur de la jambe) qui peuvent se déplacer à travers les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons entraînant des douleurs de la poitrine et des difficultés à respirer. Si vous constatez un de ces symptômes, consultez immédiatement un médecin ;
- l'association d'une fièvre, d'une respiration plus rapide, de sueurs, d'une raideur musculaire et d'une somnolence (la fréquence de cet effet indésirable ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

- Prise de poids.
- Envie de dormir.
- Augmentation des taux de prolactine dans le sang.
- Au début du traitement, certaines personnes peuvent éprouver des vertiges ou des sensations de malaise (avec un pouls ralenti) en particulier au moment de se mettre debout après avoir été allongé ou assis. Ces effets disparaissent habituellement spontanément, mais dans le cas contraire, veuillez-en informer votre médecin.

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

- Modifications du taux de certaines lignées cellulaires sanguines, de lipides circulants et au début du traitement, augmentation transitoire des enzymes du foie.
- Augmentation des taux de sucre dans le sang et l'urine.
- Augmentation des taux de l'acide urique et de la créatine phosphokinase dans le sang.
- Augmentation de la sensation de faim.
- Vertiges.
- Impatience (difficultés à rester immobile).
- Tremblements.
- Mouvements anormaux (dyskinésies).
- Constipation.
- Bouche sèche.

- Eruption cutanée.
- Diminution de la force.
- Fatigue intense.
- Rétention d'eau pouvant conduire à un gonflement au niveau des mains, des chevilles ou des pieds.
- Fièvre.
- Douleurs articulaires et dysfonctions sexuelles telles que diminution de la libido chez les hommes et chez les femmes ou dysfonction érectile chez les hommes.

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

- Réactions d'hypersensibilité (par exemple gonflement des lèvres et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée).
- Apparition ou aggravation d'un diabète, occasionnellement associé à une acidocétose (corps cétoniques dans le sang et dans les urines) ou un coma.
- Convulsions, habituellement associées à des antécédents de convulsions (épilepsie).
- Raideur ou spasme musculaire (dont des mouvements des yeux).
- Problèmes d'élocution.
- Ralentissement du pouls.
- Hypersensibilité au soleil.
- Saignement de nez.
- Distension abdominale.
- Perte de mémoire ou moment d'inattention.
- Incontinence urinaire.
- Difficultés à uriner.
- Perte de cheveux.
- Absence ou diminution des règles.
- Modification de la poitrine chez les hommes et chez les femmes telle qu'une production anormale de lait ou une augmentation anormale de son volume.

#### **Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1000) :**

- Diminution de la température corporelle.
- Anomalies du rythme cardiaque.
- Mort soudaine inexplicée.
- Inflammation du pancréas entraînant d'importantes douleurs à l'estomac, de la fièvre et un état de malaise général.
- Maladie du foie, se traduisant par un jaunissement de la peau et de la partie blanche du globe oculaire.
- Atteinte musculaire pouvant se présenter sous la forme de courbatures ou de douleurs inexplicées.
- Erection prolongée et/ou douloureuse.

Lors de la prise d'olanzapine, les patients âgés souffrant de démence peuvent présenter un accident vasculaire cérébral (« attaque »), une pneumopathie, une incontinence urinaire, des chutes, une extrême fatigue, des hallucinations visuelles, une augmentation de la température corporelle, une rougeur de la peau et des troubles de la marche. Dans ce groupe spécifique de patients, des décès ont été rapportés.

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, OLANZAPINE EG peut aggraver les symptômes.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé ?**

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

#### ***Date de péremption***

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'emballage.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

*Conditions de conservation*

Non modifié

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

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. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié