

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olanzapine..... 7,50 mg

Pour un comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé blanc, rond, biconvexe gravé « O2 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Adultes

L'olanzapine est indiquée dans le traitement de la schizophrénie.

Chez les patients ayant initialement répondu au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours.

L'olanzapine est indiquée dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères.

L'olanzapine est indiquée dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque (voir rubrique 5.1).

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.

Enfants et adolescents :

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 rapportées selon une ampleur plus élevée dans les études à court terme chez les patients adolescents comparativement aux études chez les patients adultes (voir rubrique 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.

Sexe

La dose initiale et l'intervalle de doses ne nécessitent pas d'adaptation chez la femme par rapport à l'homme.

Fumeurs :

La dose initiale et l'intervalle de doses ne nécessitent pas d'adaptation chez les non fumeurs par rapport aux fumeurs.

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 rubrique 4.5 et rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- 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'olanzapine n'est pas indiquée dans le traitement de la démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou troubles du comportement et son utilisation chez ce groupe spécifique de patients 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'élévation des CPK, myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicite non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris olanzapine doivent être arrêtés.

Hyperglycémie et diabète

De rares 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 (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 recommandée particulièrement chez les patients diabétiques et chez les patients ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d'un diabète pour lesquels un contrôle régulier de la glycémie est recommandé.

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.

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 transaminases (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. La survenue d'une élévation des ALAT et/ou des ASAT en cours de traitement doit faire envisager un suivi et éventuellement une réduction posologique. 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, nausée ou vomissement ont été très rarement rapportés (<0.01%) 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, comme avec d'autres antipsychotiques, 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 très rarement rapportées avec l'olanzapine (<0.01%). 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 oeuvre.

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. De rares cas de convulsions ont été rapportés 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 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. Comme avec d'autres antipsychotiques, il est recommandé de mesurer périodiquement la pression artérielle des patients de plus de 65 ans.

Utilisation chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans

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. Les effets à long terme associés à ces événements n'ont pas été étudiés et demeurent inconnus (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.

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

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

Interactions potentielles ayant un effet sur l'olanzapine

L'olanzapine étant métabolisée par le cytochrome CYP1A2, les produits qui stimulent ou inhibent spécifiquement cette isoenzyme peuvent modifier les paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine.

Induction du CYP1A2

Le métabolisme de l'olanzapine peut être stimulé par le tabagisme et la carbamazépine, ce qui peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'olanzapine. Seule une augmentation légère à modérée de la clairance de l'olanzapine a été observée. Il est probable que les conséquences cliniques soient limitées, mais une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la posologie de l'olanzapine peut être envisagée, si nécessaire (voir rubrique 4.2).

Inhibition du CYP1A2

Il a été montré que la fluvoxamine, inhibiteur spécifique du CYP1A2, inhibe significativement le métabolisme de l'olanzapine. La fluvoxamine entraîne une augmentation moyenne du C_{max} de l'olanzapine de 54 % chez les femmes non-fumeuses et de 77 % chez les hommes fumeurs. L'augmentation moyenne de l'ASC de l'olanzapine était respectivement de 52 % et de 108 %. Une posologie initiale plus faible de l'olanzapine doit être envisagée chez les patients traités par la fluvoxamine ou tout autre inhibiteur du CYP1A2 comme par exemple la ciprofloxacine. Une diminution de la posologie de l'olanzapine doit être envisagée si un traitement par un inhibiteur du CYP1A2 est instauré.

Diminution de la biodisponibilité

Le charbon activé diminue la biodisponibilité de l'olanzapine par voie orale de 50 à 60 % et doit être pris au moins 2 heures avant ou après l'administration de l'olanzapine.

Avec la fluoxétine (inhibiteur du CYP2D6), des doses uniques d'anti-acides (aluminium, magnésium) ou la cimétidine il n'a pas été retrouvé d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine.

Effets potentiels de l'olanzapine sur les autres médicaments

L'olanzapine peut antagoniser les effets directs et indirects des agonistes dopaminergiques.

L'olanzapine n'inhibe pas les principales isoenzymes du CYP450 *in vitro* (c'est-à-dire 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Par conséquent, aucune interaction particulière n'est attendue comme cela a pu être vérifié lors d'études *in vivo* au cours desquelles aucune inhibition du métabolisme des produits actifs suivants n'a été mise en évidence : antidépresseurs tricycliques (représentant principalement la voie du CYP2D6), la warfarine (CYP2C9), la théophylline (CYP1A2), ou le diazépam (CYP3A4 et 2C19).

Aucune interaction n'a été mise en évidence lors de la prise concomitante de l'olanzapine et du lithium ou du bipéridène.

Le suivi des taux plasmatiques du valproate n'a pas montré la nécessité d'adapter la posologie du valproate après l'instauration d'un traitement par l'olanzapine.

Activité générale sur le Système Nerveux Central

La prudence est recommandée chez les patients qui consomment de l'alcool ou qui sont traités par des médicaments déprimeurs du système nerveux central.

L'utilisation concomitante de l'olanzapine et de médicaments anti-parkinsonien chez les patients atteints de la maladie de parkinson et de démence est déconseillée (voir rubrique 4.4).

Intervalle QTc

La prudence s'impose si l'olanzapine est administrée de manière concomitante avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4).

4.6. Grossesse et allaitement

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.

De très rares cas de tremblement, hypertonie, léthargie et somnolence ont été spontanément rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées par l'olanzapine durant le 3ème trimestre de grossesse.

Dans une étude chez des femmes non malades allaitant, 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.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. En raison du risque de somnolence et de vertiges, les patients devront être avertis sur ce risque lors de l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur.

4.8. Effets indésirables

Adultes

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 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 (voir rubrique 4.4), dyskinésie, hypotension orthostatique, effets anticholinergiques, élévations transitoires asymptomatiques des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4), rash, asthénie, fatigue et oedème.

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 ($\geq 10\%$), fréquent ($\geq 1\%$ et $< 10\%$), peu fréquent ($\geq 0.1\%$ et $< 1\%$), rare ($\geq 0.01\%$ et $< 0.1\%$), très rare ($< 0.01\%$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			
	Eosinophilie	Leucopénie Neutropénie	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire			
			Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Prise de poids ¹	Augmentation de la cholestérolémie ^{2,3} Augmentation de la glycémie ⁴ Augmentation de la triglycéridémie ^{2,5} 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 (voir rubrique 4.4) Hypothermie
Affections du système nerveux			
Somnolence	Vertiges Akathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinésie ⁶		Convulsions avec, dans la plupart des cas, des antécédents de convulsions ou bien des facteurs de risque de convulsions rapportés. Syndrome Malin des Neuroleptiques (voir rubrique 4.4) Dystonie (incluant des crises oculogyres) Dyskinésie tardive Symptômes à l'arrêt du traitement ⁷

Affections cardiaques			
		Bradycardie Allongement du QTc (voir rubrique 4.4)	Tachycardie/fibrillation ventriculaire Mort subite (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires			
	Hypotension orthostatique		Atteinte thromboembolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)
Affections gastro-intestinales			
	Effets anticholinergiques légers et transitoires tels que constipation et bouche sèche		Pancréatite
Affections hépato-biliaires			
	Elévations transitoires et asymptomatiques des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), particulièrement en début de traitement (voir rubrique 4.4).		Hépatite (comprenant des atteintes hépatiques cytolytiques, cholestatiques ou mixtes)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
	Rash	Réaction de photosensibilité Alopécie	
Affections musculo-squelettiques et systémiques et osseuses			
			Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires			
			Dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein			
			Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
	Asthénie Fatigue Oedème		
Investigations			
Augmentation de la prolactinémie ⁸		Elévation de la créatine phosphokinase Augmentation de la bilirubine totale	Augmentation des phosphatases alcalines

¹Une prise de poids cliniquement significative a été observée dans toutes les catégories d'Indice de Masse Corporelle (IMC) de départ. Une augmentation de poids supérieure ou égale à 7% par rapport au poids initial a été très fréquente et une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % par rapport au poids initial a été fréquente. Une augmentation de poids supérieure ou égale à 25% par rapport au poids initial a été très fréquente lors d'une utilisation prolongée.

²Les 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.

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

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

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

⁶ 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.

⁷ Des symptômes aigus tels sueurs, insomnie, tremblement, anxiété, nausée et vomissement ont été rapportés lors de l'arrêt brutal du traitement par olanzapine.

⁸ Des répercussions cliniques associées (telles gynécomastie, galactorrhée et tension mammaire) ont été rares. Chez la plupart des patients, les taux de prolactine se sont normalisés sans interruption du traitement.

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 4-6 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.

Enfants et adolescents

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 ($\geq 10\%$), fréquent ($\geq 1\%$ et $< 10\%$).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent: Prise de poids⁹, augmentation de la triglycéridémie¹⁰, Augmentation de l'appétit.

Fréquent: Augmentation de la cholestérolémie¹¹

<p>Affections du système nerveux</p> <p><i>Très fréquent.</i> Sédation (dont hypersomnie, léthargie, somnolence)</p>
<p>Affections gastro-intestinales</p> <p><i>Fréquent.</i> Bouche sèche</p>
<p>Affections hépato-biliaires</p> <p><i>Très fréquent.</i> Elévations des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT ; voir rubrique 4.4).</p>
<p>Investigations</p> <p><i>Très fréquent.</i> Diminution de la bilirubine totale, augmentation de la Gamma Globuline Transférase, Augmentation de la prolactinémie ¹².</p>

⁹ Une augmentation de poids supérieure ou égale à 7% par rapport au poids initial (kg) a été très fréquente chez 43.5% des patients adolescents et une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % par rapport au poids initial a été fréquente. Lors d'une exposition prolongée (au moins 24 semaines), environ la moitié des patients adolescents ont eu une augmentation du poids supérieure ou égale à 15 % et presque un tiers ont eu une augmentation du poids supérieure ou égale à 25 % par rapport à leur poids initial. Parmi les patients adolescents, le gain de poids moyen a été plus élevé chez les patients qui étaient en surpoids ou obèses à l'initiation du traitement.

¹⁰ 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).

¹¹ 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.

¹² Augmentation de la prolactinémie rapportée chez 47,4 % des patients adolescents.

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 à 1500 mg.

Traitement du surdosage

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

Groupe pharmacothérapeutique: antipsychotique, ATC code N05A H03.

L'olanzapine est un agent antipsychotique, un traitement antimaniaque 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_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, dopaminergiques D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, muscariniques cholinergiques m₁-m₅, α_1 adrénergiques et les récepteurs histaminiques H₁. 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 5HT₂ que pour les récepteurs dopaminergiques D₂, et une plus grande activité *in vivo* sur les modèles 5HT₂ par rapport aux modèles D₂. 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_{2A} supérieure à celle des récepteurs D₂. De plus, une étude d'imagerie SPECT chez des patients schizophrènes a mis en évidence une occupation du système striatal D₂ 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.

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 récursive syndromique.

Population pédiatrique

Les données disponibles chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) sont limitées à des données d'efficacité 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 sur le traitement de maintien et les données sur la sécurité au long terme sont limitées (voir rubriques 4.4 et 4.8).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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.

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. 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).

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.

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.

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' α 1-glycoprotéine acide.

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

Toxicité aiguë (dose unique)

Les signes de toxicité après administration orale chez les rongeurs sont caractéristiques des neuroleptiques puissants : hypoactivité, coma, tremblements, convulsions cloniques, hypersalivation, et diminution de la prise de poids. Les doses médianes létales étaient d'environ 210 mg/kg (souris) et 175 mg/kg (rats). Les chiens ont toléré des doses orales uniques allant jusqu'à 100 mg/kg sans décéder.

Les signes cliniques observés ont été les suivants : sédation, ataxie, tremblements et accélération de la fréquence cardiaque, respiration difficile, myosis et anorexie. Chez le singe, des doses orales uniques allant jusqu'à 100 mg/kg ont entraîné une prostration, et à des doses supérieures, un état de semi-inconscience.

Toxicité à doses répétées:

Dans des études d'une durée allant jusqu'à 3 mois chez la souris et jusqu'à 1 an chez le rat et le chien, les effets essentiels ont été une dépression du SNC, des effets anticholinergiques et des troubles hématologiques périphériques. Une tolérance est apparue pour la dépression du SNC. Les paramètres de croissance ont été diminués aux fortes doses. Les effets réversibles liés à l'augmentation de la prolactinémie chez la rate comprenaient une diminution du poids des ovaires et de l'utérus, des modifications morphologiques de l'épithélium vaginal et de la glande mammaire.

Toxicité hématologique:

Des effets hématologiques ont été observés dans chacune des espèces, y compris des diminutions dose-dépendantes du nombre des leucocytes circulants chez la souris et une diminution non spécifique des leucocytes circulants chez le rat ; cependant, aucun signe de cytotoxicité médullaire n'a été mis en évidence. Une neutropénie réversible, une thrombocytopénie périphérique ou une anémie sont survenues chez quelques chiens traités par 8 ou 10 mg/kg/j (l'exposition totale à l'olanzapine [ASC] étant 12 à 15 fois plus élevée que celle d'un homme ayant reçu une dose de 12 mg). Chez des chiens cytopéniques, aucun effet indésirable sur les cellules souches ou prolifératives de la moelle osseuse n'a été observé.

Toxicité de la reproduction:

L'olanzapine n'a montré aucun effet tératogène. La sédation a eu un effet sur la capacité d'accouplement des rats mâles. Les cycles œstraux ont été affectés aux doses de 1,1 mg/kg (soit 3 fois la posologie maximale chez l'homme) et les paramètres de reproduction ont été influencés chez les rats ayant reçu des doses de 3 mg/kg (9 fois la posologie maximale chez l'homme). Dans les portées de rats ayant reçu de l'olanzapine, un retard du développement fœtal et une diminution transitoire du taux d'activité des petits ont été observés.

Mutagénicité:

L'olanzapine n'a montré aucun effet mutagène ni clastogène, lors d'une série complète de tests standard, tels que tests de mutation bactérienne, et tests *in vitro* et *in vivo* sur mammifères.

Carcinogénicité:

D'après les résultats des études chez la souris et le rat, il a été conclu que l'olanzapine n'est pas carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose anhydre, cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY AMB Blanc*.

*OPADRY AMB Blanc : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), talc, lecithine de soja, gomme xanthane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 28 ou 56 comprimés pelliculés sous plaquettes formées à froid (Alu/Alu),

7, 28 ou 56 comprimés pelliculés en flacon (HDPE).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS

LE QUINTET - BAT.A

12 RUE DANJOU

92517 BOULOGNE BILLANCOURT CEDEX

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

- 393 705-5 ou 34009 393 705 5 2 : 7 comprimés pelliculés sous plaquettes formées à froid (Alu/Alu).
- 393 706-1 ou 34009 393 706 1 3 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes formées à froid (Alu/Alu).
- 393 707-8 ou 34009 393 707 8 1 : 56 comprimés pelliculés sous plaquettes formées à froid (Alu/Alu).
- 393 708-4 ou 34009 393 708 4 2 : 7 comprimés pelliculés en flacon (HDPE).
- 393 709-0 ou 34009 393 709 0 3 : 28 comprimés pelliculés en flacon (HDPE).
- 393 710-9 ou 34009 393 710 9 2 : 56 comprimés pelliculés en flacon (HDPE).

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé.

Olanzapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Olanzapine..... 7,50 mg

Pour un comprimé pelliculé

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

Boîte de 7, 28 ou 56 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

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

Sans objet.

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

Titulaire

EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS
LE QUINTET - BAT.A
12 RUE DANJOU
92517 BOULOGNE BILLANCOURT CEDEX

Exploitant

EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS
LE QUINTET - BAT.A
12 RUE DANJOU
92517 BOULOGNE BILLANCOURT CEDEX

Fabricant

Sans objet.

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 aout 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

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

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes formées à froid.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé.

Olanzapine

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

Titulaire

EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS

Exploitant

EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Flacon.

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

OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé.

Olanzapine

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voir orale.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Flacon de 7, 28 ou 56 comprimés.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé

Olanzapine

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

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

Classe pharmacothérapeutique

OLANZAPINE EG appartient à une famille de médicaments appelés antipsychotiques.

Indications thérapeutiques

OLANZAPINE EG est utilisé pour traiter 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.

OLANZAPINE EG est utilisé pour traiter des troubles de l'humeur pouvant être caractérisés entre autres, par un sentiment d'euphorie, une activité et énergie excessive, une diminution du besoin de sommeil, le fait de parler trop vite avec une accélération des idées et parfois une irritabilité sévère. OLANZAPINE EG est également un régulateur de l'humeur qui prévient la survenue d'états invalidants d'euphorie ou de dépression.

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

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Contre-indications

Ne prenez jamais OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'olanzapine ou à l'un des autres composants contenus dans OLANZAPINE EG. 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).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé :

- 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, informer 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.
- L'utilisation de OLANZAPINE EG chez les patients âgés souffrant de démence, est déconseillée car elle peut entraîner des effets indésirables graves.

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

- diabète,
- maladie cardiaque,
- maladie du foie ou des reins,
- maladie de Parkinson,
- épilepsie,
- problèmes de prostate,
- constipation importante (ileus paralytique),
- troubles du sang.
- Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose (maladie héréditaire rare).

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.

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

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments :

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

Vous devez informer votre médecin si vous prenez de la fluvoxamine (un antidépresseur) ou de la ciprofloxacine (un antibiotique), car il peut être nécessaire de modifier votre dose de OLANZAPINE EG.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin. En particulier, prévenez votre médecin si vous prenez un traitement pour la maladie de Parkinson.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

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

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Vous devez informer votre médecin le plus rapidement possible si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous l'êtes. Vous ne devez pas prendre ce traitement si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez parlé à votre médecin. Ce médicament ne doit pas vous être prescrit si vous allaitez, car de faibles quantités d'olanzapine peuvent passer dans le lait maternel.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Le traitement par OLANZAPINE EG comporte un risque de somnolence. En cas de somnolence, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certains outils ou machines. Informez votre médecin.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de OLANZAPINE EG : ce médicament contient du lactose.

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

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

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

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Votre médecin vous indiquera combien de comprimés de OLANZAPINE EG vous devez prendre et pendant combien de temps. La dose journalière de 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.

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 de OLANZAPINE EG entiers, avec de l'eau.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de 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, d'une diminution de la fréquence respiratoire, d'une « fausse route », d'une pression artérielle élevée ou basse, de troubles du rythme cardiaque.

Contactez votre médecin ou votre hôpital immédiatement.

Montrez lui votre boîte de comprimés.

Si vous oubliez de prendre OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé :

Prenez vos comprimés dès que vous réalisez votre oubli. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé :

N'arrêtez pas de prendre vos comprimés simplement parce que vous vous sentez mieux. Il est important que vous preniez OLANZAPINE EG aussi longtemps que votre médecin vous l'aura indiqué.

Si vous arrêtez brutalement de prendre OLANZAPINE EG, des symptômes tels que sueurs, incapacité à dormir, tremblement, anxiété ou des nausées et des vomissements peuvent survenir. Votre médecin peut donc vous demander de réduire les doses progressivement avant d'arrêter le traitement.

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 INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Dans cette notice, lorsqu'un effet secondaire est désigné comme « rare », cela signifie qu'il a été observé chez plus d'1 patient sur 10000 et moins d'1 patient sur 1000. Lorsqu'un effet secondaire est désigné comme « très rare », cela signifie qu'il a été observé chez moins d'1 patient sur 10000.

Effets indésirables très fréquents : (pouvant affecter 1 personne sur 10)

- prise de poids.
- envie de dormir.
- Augmentation des taux de prolactine dans le sang.

Effets indésirables fréquents : (pouvant affecter 1 à 10 personnes sur 100)

- Modifications du taux de certaines lignées cellulaires sanguines et de lipides circulants.
- Augmentation des taux de sucre dans le sang et l'urine.
- Augmentation de la sensation de faim.
- Vertiges.
- Impatience (difficultés à rester immobile).
- Tremblements.
- Raideur ou spasme musculaire (dont des mouvements des yeux).
- Problèmes d'élocution.
- Mouvements anormaux (particulièrement du visage et de la langue).
- 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
- 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 peu fréquents : (pouvant affecter 1 à 10 personnes sur 1000)

- Ralentissement du pouls.
- Hypersensibilité au soleil.
- Perte de cheveux.

Effets indésirables rares : (pouvant affecter 1 à 10 personnes sur 10000)

- Augmentation du volume de la poitrine chez la femme ou chez l'homme.

Autres effets indésirables possibles : (dont la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Réaction allergique (par exemple gonflement des lèvres et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée).
- Apparition ou aggravation d'un diabète, occasionnellement associé à une acidocétose (cétones dans le sang et dans les urines) ou un coma.
- Diminution de la température corporelle.
- Convulsions, habituellement associées à des antécédents de convulsions (épilepsie).
- Association d'une fièvre, d'une respiration plus rapide, de sueurs, d'une raideur musculaire et d'une somnolence.
- Spasme du muscle oculaire, entraînant un mouvement rotatoire de l'œil à type de plafonnement du regard.
- Anomalies du rythme cardiaque.
- Mort soudaine inexplicée.
- Caillots sanguins, tels thromboses veineuses profondes des jambes ou caillot dans le poumon.
- 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.
- Difficultés à uriner.
- 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.

Dans de rares cas, après utilisation prolongée de médicaments de ce type, les femmes peuvent voir survenir une sécrétion de lait, une modification ou une disparition de leurs règles. En cas d'apparition de ces effets, parlez-en à votre médecin. Très rarement, des nouveau-nés de mères ayant été traitées par l'olanzapine à la fin de leur grossesse (durant le 3ème trimestre) ont pu présenter des tremblements, être endormis ou somnolents.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

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

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

Date de péremption

Ne pas utiliser OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé après la date de péremption mentionnée sur la boîte. Les deux premiers chiffres correspondent au mois et les quatre derniers à l'année.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Sans objet

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé ?

La substance active est :

Olanzapine..... 7,50 mg

Pour un comprimé pelliculé

Les autres composants sont :

Lactose anhydre, cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY AMB Blanc*.

*OPADRY AMB Blanc : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), talc, lecithine de soja, gomme xanthane.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que OLANZAPINE EG 7,5 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé. Boîte de 7, 28 ou 56 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS

LE QUINTET - BAT.A

12 RUE DANJOU

92517 BOULOGNE BILLANCOURT CEDEX

Exploitant

EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS

LE QUINTET - BAT.A

12 RUE DANJOU

92517 BOULOGNE BILLANCOURT CEDEX

Fabricant

ACTAVIS HF

REYKJAVIKURVEGUR 78

220 HAFNARFJORDUR

ISLANDE

ou

ACTAVIS LTD

BLB 016 BULEBEL INDUSTRIAL ESTATE

ZEJTUN

MALTE

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

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.