

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olazax Disperzi 5 mg comprimés orodispersibles.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 5 mg d'olanzapine.

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé orodispersible contient 0,23 mg d'aspartame.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés orodispersibles

Comprimé orodispersible plat jaune rond, à bords chanfreinés, portant l'inscription 'B' d'un côté.

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 d'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 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.

Olazax Disperzi comprimé orodispersible doit être placé dans la bouche où il sera rapidement dissous dans la salive, et donc facilement avalé. Une fois dans la bouche, il est difficile de retirer intact, le comprimé orodispersible. Le comprimé orodispersible étant friable, il doit être administré immédiatement après ouverture de la plaquette thermoformée. Il peut être également dissous dans un grand verre d'eau ou dans tout autre boisson adaptée (jus d'orange, jus de pomme, lait ou café) immédiatement avant administration.

Le comprimé orodispersible d'olanzapine est bioéquivalent aux comprimés enrobés d'olanzapine, avec un taux et un niveau d'absorption similaires. La posologie et la fréquence d'administration de cette forme sont identiques à celles des comprimés enrobés. L'olanzapine comprimé orodispersible peut être utilisé comme une alternative à la forme comprimé enrobé.

Populations particulières

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale et/ou hépatique

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.

Si une progression posologique de 2,5 mg est nécessaire, les comprimés enrobés de Olanzapine Glenmark doivent être utilisés.

(Voir rubriques 4.5 et 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de l'olanzapine chez les enfants et les 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 avec 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).

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 antiparkinsonien (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 aux traitements antipsychotiques. 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, 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 l'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 Olazax Disperzi, 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 Olazax Disperzi, 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 tout 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 syndromes myéloprolifératifs. 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, tremblements, 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 thrombo-embolique 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).

Phénylalanine

Le comprimé orodispersible d'Olazax Disperzi contient de l'aspartame, source de phénylalanine. Ceci pourrait s'avérer nocif pour les personnes souffrant de phénylkétonurie.

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 de la 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 buprénorphine.

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 antiparkinsoniens 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 Fertilité, 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 nouveau-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 nouveau-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

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 doivent être avertis de ce risque lors de l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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 triglycémie (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
Affections hématologiques et du système lymphatique				
	Eosinophilie Leucopénie ¹⁰ Neutropénie ¹⁰		Thrombopénie ¹¹	
Affections du système immunitaire				
		Hypersensibilité ¹¹		
Troubles du métabolisme et de la nutrition				

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
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) ¹¹	Hypothermie ¹²	
Affections du système nerveux				
Somnolence	Vertiges Akathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinésie ⁶	Convulsions avec, dans la plupart des cas, des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions rapportés ¹¹ Dystonie (incluant des crises oculogyres) ¹¹ Dyskinésie tardive ¹¹ Amnésie ⁹ Dysarthrie Bégaïement ¹¹ Syndrome des jambes sans repos ¹¹	Syndrome Malin des Neuroleptiques (voir rubrique 4.4) ¹² Symptômes à l'arrêt du traitement ^{7,12}	
Affections cardiaques				
		Bradycardie Allongement du QTc (voir rubrique 4.4)	Tachycardie/fibrillation ventriculaire Mort subite (voir rubrique 4.4) ¹¹	
Affections vasculaires				
Hypotension orthostatique ¹⁰		Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) (voir rubrique 4.4)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
		Epistaxis ⁹		
Affections gastro-intestinales				
	Effets anticholinergiques légers et transitoires tels que constipation et bouche sèche	Distension abdominale ⁹ Hypersécrétion salivaire ¹¹	Pancréatite ¹¹	

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires				
	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) ¹¹	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
	Rash	Réaction de photosensibilité Alopécie		Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹¹	
Affections du rein et des voies urinaires				
		Incontinence urinaire Rétention urinaire Retard à la miction ¹¹		
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				
				Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né (voir section 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein				
	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 ¹²	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Asthénie Fatigue Oedème Fièvre ¹⁰			

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Investigations				
Augmentation de la prolactinémie ⁸	Phosphatase alcaline sanguine augmentée ¹⁰ Créatine phosphokinase sanguine augmentée ¹¹ Gamma-glutamyltransférase augmentée ¹⁰ Uricémie augmentée ¹⁰	Augmentation de la bilirubine totale		

¹Une 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 (22,2 %), 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).

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.

³Observée 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.

⁴Observée pour des taux à jeun normaux au début du 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 des valeurs élevées (≥ 7 mmol/L) a été très fréquente.

⁵Observée 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 - < 2,26 mmol/L) à des valeurs élevées (≥ 2,26 mmol/L) a été très fréquente.

⁶Au 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.

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

⁸Dans 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.

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

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

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

¹²Effet 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

¹³Après 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.

¹⁴Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement ($< 1,016$ mmol/L) qui sont devenus élevés ($\geq 1,467$ mmol/L) et des modifications des taux de triglycérides à jeun ayant une valeur limite au début du traitement ($\geq 1,016 - < 1,467$ mmol/L) devenant élevée ($\geq 1,467$ mmol/L).

¹⁵Des modifications des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur normale au début du traitement ($< 4,39$ mmol/L) devenant élevée ($\geq 5,17$ mmol/L) a été fréquente. Des modifications des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur limite au début du traitement ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/L) devenant élevée ($\geq 5,17$ mmol/L) ont été très fréquentes.

¹⁶Augmentation 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 – voir [Annexe V](#).

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 d'un 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines, Code ATC : N05A H03.

Effets pharmacodynamiques

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 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, dopaminergiques D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, muscariniques cholinergiques M₁-M₅, α_1 adrénergiques et histaminiques H₁. Des études de comportement chez l'animal ont montré un antagonisme des systèmes 5-HT, 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 5-HT₂ que pour les récepteurs dopaminergiques D₂, et une plus grande activité *in vivo* sur les modèles 5-HT₂ 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 5-HT_{2A} supérieure à celle des récepteurs D₂. De plus, une étude d'imagerie en tomoscintigraphie d'émission monophotonique (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 rispéridone, 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 schizoaffectifs 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 termes 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 aux 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.

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).

Insuffisance rénale

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.

Insuffisance hépatique

Une petite étude sur l'effet de l'altération de la fonction hépatique chez 6 sujets présentant une cirrhose cliniquement significative (Child-Pugh de classe A (n = 5) et B (n = 1)) a démontré un léger effet sur la pharmacocinétique de l'olanzapine administrée par voie orale (dose unique de 2,5 – 7,5 mg). Les sujets présentant une dysfonction hépatique légère à modérée avaient une clairance systémique légèrement augmentée et une demi-vie d'élimination plus rapide par rapport aux sujets ne présentant pas de dysfonction hépatique (n = 3). Il y avait plus de fumeurs parmi les sujets présentant une cirrhose (4/6 ; 67 %) que parmi les sujets ne présentant pas de dysfonction hépatique (0/3 ; 0 %).

Tabagisme

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 ou 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

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 thrombopénie 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 standards, 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

Mannitol E 421

Cellulose microcristalline

Aspartame E 951
Crospovipone
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées d'aluminium dans des étuis de 28 & 56 comprimés par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
République tchèque.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/592/001
EU/1/592/006

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

Date De Premiere Autorisation : 10.12.2009
De Renouvellement De L'autorisation : 06.08.2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/YYYY}

Des informations détaillées concernant ce produit sont disponibles sur le web de L'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olazax Disperzi 10 mg comprimés orodispersibles.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 10 mg d'olanzapine.

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé orodispersible contient 0,46 mg d'aspartame.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés orodispersibles

Comprimé orodispersible plat jaune rond, à bords chanfreinés, portant l'inscription 'D' d'un côté.

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 d'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 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.

Olazax Disperzi comprimé orodispersible doit être placé dans la bouche où il sera rapidement dissous dans la salive, et donc facilement avalé. Une fois dans la bouche, il est difficile de retirer intact, le comprimé orodispersible. Le comprimé orodispersible étant friable, il doit être administré immédiatement après ouverture de la plaquette thermoformée. Il peut être également dissous dans un grand verre d'eau ou dans tout autre boisson adaptée (jus d'orange, jus de pomme, lait ou café) immédiatement avant administration.

Le comprimé orodispersible d'olanzapine est bioéquivalent aux comprimés enrobés d'olanzapine, avec un taux et un niveau d'absorption similaires. La posologie et la fréquence d'administration de cette forme sont identiques à celles des comprimés enrobés. L'olanzapine comprimé orodispersible peut être utilisé comme une alternative à la forme comprimé enrobé.

Populations particulières

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale et/ou hépatique

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.

Si une progression posologique de 2,5 mg est nécessaire, les comprimés enrobés de Olanzapine Glenmark doivent être utilisés.

(Voir rubriques 4.5 et 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de l'olanzapine chez les enfants et les 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 avec 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).

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 antiparkinsonien (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 aux traitements antipsychotiques. 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, 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 l'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 Olazax Disperzi, 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 Olazax Disperzi, 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 tout 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 syndromes myéloprolifératifs. 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, tremblements, 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 thrombo-embolique 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).

Phénylalanine

Le comprimé orodispersible d'Olazax Disperzi contient de l'aspartame, source de phénylalanine. Ceci pourrait s'avérer nocif pour les personnes souffrant de phénylkétonurie.

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 de la 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 buprénorphine.

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 antiparkinsoniens 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 Fertilité, 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 nouveau-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 nouveau-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

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 doivent être avertis de ce risque lors de l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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 triglycémie (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
Affections hématologiques et du système lymphatique				
	Eosinophilie Leucopénie ¹⁰ Neutropénie ¹⁰		Thrombopénie ¹¹	
Affections du système immunitaire				
		Hypersensibilité ¹¹		
Troubles du métabolisme et de la nutrition				

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
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) ¹¹	Hypothermie ¹²	
Affections du système nerveux				
Somnolence	Vertiges Akathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinésie ⁶	Convulsions avec, dans la plupart des cas, des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions rapportés ¹¹ Dystonie (incluant des crises oculogyres) ¹¹ Dyskinésie tardive ¹¹ Amnésie ⁹ Dysarthrie Bégaïement ¹¹ Syndrome des jambes sans repos ¹¹	Syndrome Malin des Neuroleptiques (voir rubrique 4.4) ¹² Symptômes à l'arrêt du traitement ^{7,12}	
Affections cardiaques				
		Bradycardie Allongement du QTc (voir rubrique 4.4)	Tachycardie/ fibrillation ventriculaire Mort subite (voir rubrique 4.4) ¹¹	
Affections vasculaires				
Hypotension orthostatique ¹⁰		Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) (voir rubrique 4.4)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
		Epistaxis ⁹		
Affections gastro-intestinales				
	Effets anticholinergiques légers et transitoires tels que constipation et bouche sèche	Distension abdominale ⁹ Hypersécrétion salivaire ¹¹	Pancréatite ¹¹	

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires				
	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) ¹¹	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
	Rash	Réaction de photosensibilité Alopécie		Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹¹	
Affections du rein et des voies urinaires				
		Incontinence urinaire Rétention urinaire Retard à la miction ¹¹		
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				
				Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né (voir section 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein				
	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 ¹²	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Asthénie Fatigue Oedème Fièvre ¹⁰			

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Investigations				
Augmentation de la prolactinémie ⁸	Phosphatase alcaline sanguine augmentée ¹⁰ Créatine phosphokinase sanguine augmentée ¹¹ Gamma-glutamyltransférase augmentée ¹⁰ Uricémie augmentée ¹⁰	Augmentation de la bilirubine totale		

¹Une 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 (22,2 %), 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).

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.

³Observée 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.

⁴Observée pour des taux à jeun normaux au début du 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 des valeurs élevées (≥ 7 mmol/L) a été très fréquente.

⁵Observée 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 - < 2,26 mmol/L) à des valeurs élevées (≥ 2,26 mmol/L) a été très fréquente.

⁶Au 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.

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

⁸Dans 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.

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

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

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

¹²Effet 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

¹³Après 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.

¹⁴Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement ($< 1,016$ mmol/L) qui sont devenus élevés ($\geq 1,467$ mmol/L) et des modifications des taux de triglycérides à jeun ayant une valeur limite au début du traitement ($\geq 1,016 - < 1,467$ mmol/L) devenant élevée ($\geq 1,467$ mmol/L).

¹⁵Des modifications des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur normale au début du traitement ($< 4,39$ mmol/L) devenant élevée ($\geq 5,17$ mmol/L) a été fréquente. Des modifications des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur limite au début du traitement ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/L) devenant élevée ($\geq 5,17$ mmol/L) ont été très fréquentes.

¹⁶Augmentation 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 – voir [Annexe V](#).

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 d'un 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines, Code ATC : N05A H03.

Effets pharmacodynamiques

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 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, dopaminergiques D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, muscariniques cholinergiques M₁-M₅, α_1 adrénergiques et histaminiques H₁. Des études de comportement chez l'animal ont montré un antagonisme des systèmes 5-HT, 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 5-HT₂ que pour les récepteurs dopaminergiques D₂, et une plus grande activité *in vivo* sur les modèles 5-HT₂ 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 5-HT_{2A} supérieure à celle des récepteurs D₂. De plus, une étude d'imagerie en tomoscintigraphie d'émission monophotonique (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 rispéridone, 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 schizoaffectifs 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 termes 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 aux 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.

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).

Insuffisance rénale

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.

Insuffisance hépatique

Une petite étude sur l'effet de l'altération de la fonction hépatique chez 6 sujets présentant une cirrhose cliniquement significative (Child-Pugh de classe A (n = 5) et B (n = 1)) a démontré un léger effet sur la pharmacocinétique de l'olanzapine administrée par voie orale (dose unique de 2,5 – 7,5 mg). Les sujets présentant une dysfonction hépatique légère à modérée avaient une clairance systémique légèrement augmentée et une demi-vie d'élimination plus rapide par rapport aux sujets ne présentant pas de dysfonction hépatique (n = 3). Il y avait plus de fumeurs parmi les sujets présentant une cirrhose (4/6 ; 67 %) que parmi les sujets ne présentant pas de dysfonction hépatique (0/3 ; 0 %).

Tabagisme

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 ou 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

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 thrombopénie 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 standards, 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

Mannitol E 421

Cellulose microcristalline

Aspartame E 951
Crospovipone
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées d'aluminium dans des étuis de 28 & 56 comprimés par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
République tchèque.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/592/003
EU/1/592/008

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

Date De Premiere Autorisation : 10.12.2009
De Renouvellement De L'autorisation : 06.08.2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/YYYY}

Des informations détaillées concernant ce produit sont disponibles sur le web de L'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olazax Disperzi 15 mg comprimés orodispersibles.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 15 mg d'olanzapine.

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé orodispersible contient 0,69 mg d'aspartame.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés orodispersibles

Comprimés orodispersibles plats jaunes ronds, à bords chanfreinés, portant l'inscription 'OL' d'un côté et 'E' de l'autre côté.

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 d'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 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.

Olazax Disperzi comprimé orodispersible doit être placé dans la bouche où il sera rapidement dissous dans la salive, et donc facilement avalé. Une fois dans la bouche, il est difficile de retirer intact, le comprimé orodispersible. Le comprimé orodispersible étant friable, il doit être administré immédiatement après ouverture de la plaquette thermoformée. Il peut être également dissous dans un grand verre d'eau ou dans tout autre boisson adaptée (jus d'orange, jus de pomme, lait ou café) immédiatement avant administration.

Le comprimé orodispersible d'olanzapine est bioéquivalent aux comprimés enrobés d'olanzapine, avec un taux et un niveau d'absorption similaires. La posologie et la fréquence d'administration de cette forme sont identiques à celles des comprimés enrobés. L'olanzapine comprimé orodispersible peut être utilisé comme une alternative à la forme comprimé enrobé.

Populations particulières

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale et/ou hépatique

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.

Si une progression posologique de 2,5 mg est nécessaire, les comprimés enrobés de Olanzapine Glenmark doivent être utilisés.

(Voir rubriques 4.5 et 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de l'olanzapine chez les enfants et les 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 avec 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).

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 antiparkinsonien (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 aux traitements antipsychotiques. 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, 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 l'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 Olazax Disperzi, 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 Olazax Disperzi, 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 tout 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 syndromes myéloprolifératifs. 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, tremblements, 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] ≥ 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 thrombo-embolique 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).

Phénylalanine

Le comprimé orodispersible d'Olazax Disperzi contient de l'aspartame, source de phénylalanine. Ceci pourrait s'avérer nocif pour les personnes souffrant de phénylkétonurie.

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 de la 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 antiparkinsoniens 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 Fertilité, 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 nouveau-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 nouveau-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

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 doivent être avertis de ce risque lors de l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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 triglycémie (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
Affections hématologiques et du système lymphatique				
	Eosinophilie Leucopénie ¹⁰ Neutropénie ¹⁰		Thrombopénie ¹¹	
Affections du système immunitaire				
		Hypersensibilité ¹¹		
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) ¹¹	Hypothermie ¹²	
Affections du système nerveux				
Somnolence	Vertiges Akathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinésie ⁶	Convulsions avec, dans la plupart des cas, des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions rapportés ¹¹ Dystonie (incluant des crises oculogyres) ¹¹ Dyskinésie tardive ¹¹ Amnésie ⁹ Dysarthrie Bégaiement ¹¹ Syndrome des jambes sans repos ¹¹	Syndrome Malin des Neuroleptiques (voir rubrique 4.4) ¹² Symptômes à l'arrêt du traitement ^{7,12}	
Affections cardiaques				
		Bradycardie Allongement du QTc (voir rubrique 4.4)	Tachycardie/fibrillation ventriculaire Mort subite (voir rubrique 4.4) ¹¹	
Affections vasculaires				
Hypotension orthostatique ¹⁰		Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose)		

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
		veineuse profonde) (voir rubrique 4.4)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
		Epistaxis ⁹		
Affections gastro-intestinales				
	Effets anticholinergiques légers et transitoires tels que constipation et bouche sèche	Distension abdominale ⁹ Hypersécrétion salivaire ¹¹	Pancréatite ¹¹	
Affections hépatobiliaires				
	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) ¹¹	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
	Rash	Réaction de photosensibilité Alopécie		Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹¹	
Affections du rein et des voies urinaires				
		Incontinence urinaire Rétention urinaire Retard à la miction ¹¹		
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				
				Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né (voir section 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein				
	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 ¹²	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Asthénie Fatigue			

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
	Oedème Fièvre ¹⁰			
Investigations				
Augmentation de la prolactinémie ⁸	Phosphatase alcaline sanguine augmentée ¹⁰ Créatine phosphokinase sanguine augmentée ¹¹ Gamma-glutamyltransférase augmentée ¹⁰ Uricémie augmentée ¹⁰	Augmentation de la bilirubine totale		

¹Une 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 (22,2 %), 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).

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.

³Observée 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.

⁴Observée pour des taux à jeun normaux au début du 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 des valeurs élevées (≥ 7 mmol/L) a été très fréquente.

⁵Observée 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 - < 2,26 mmol/L) à des valeurs élevées (≥ 2,26 mmol/L) a été très fréquente.

⁶Au 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.

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

⁸Dans 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.

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

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

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

¹²Effet 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

¹³Après 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.

¹⁴Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement ($< 1,016$ mmol/L) qui sont devenus élevés ($\geq 1,467$ mmol/L) et des modifications des taux de triglycérides à jeun ayant une valeur limite au début du traitement ($\geq 1,016 - < 1,467$ mmol/L) devenant élevée ($\geq 1,467$ mmol/L).

¹⁵Des modifications des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur normale au début du traitement ($< 4,39$ mmol/L) devenant élevée ($\geq 5,17$ mmol/L) a été fréquente. Des modifications des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur limite au début du traitement ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/L) devenant élevée ($\geq 5,17$ mmol/L) ont été très fréquentes.

¹⁶Augmentation 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 – voir [Annexe V](#).

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 d'un 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines, Code ATC : N05A H03.

Effets pharmacodynamiques

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 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, dopaminergiques D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, muscariniques cholinergiques M₁-M₅, α_1 adrénergiques et histaminiques H₁. Des études de comportement chez l'animal ont montré un antagonisme des systèmes 5-HT, 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 5-HT₂ que pour les récepteurs dopaminergiques D₂, et une plus grande activité *in vivo* sur les modèles 5-HT₂ 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 5-HT_{2A} supérieure à celle des récepteurs D₂. De plus, une étude d'imagerie en tomoscintigraphie d'émission monophotonique (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 rispéridone, 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 schizoaffectifs 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 termes 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 aux 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.

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).

Insuffisance rénale

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.

Insuffisance hépatique

Une petite étude sur l'effet de l'altération de la fonction hépatique chez 6 sujets présentant une cirrhose cliniquement significative (Child-Pugh de classe A (n = 5) et B (n = 1)) a démontré un léger effet sur la pharmacocinétique de l'olanzapine administrée par voie orale (dose unique de 2,5 – 7,5 mg). Les sujets présentant une dysfonction hépatique légère à modérée avaient une clairance systémique légèrement augmentée et une demi-vie d'élimination plus rapide par rapport aux sujets ne présentant pas de dysfonction hépatique (n = 3). Il y avait plus de fumeurs parmi les sujets présentant une cirrhose (4/6 ; 67 %) que parmi les sujets ne présentant pas de dysfonction hépatique (0/3 ; 0 %).

Tabagisme

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 ou 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

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 thrombopénie 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 standards, 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

Mannitol E 421

Cellulose microcristalline

Aspartame E 951
Crospovidone
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées d'aluminium dans des étuis de 28 & 56 comprimés par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
République tchèque.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/592/004
EU/1/592/009

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

Date De Premiere Autorisation : 10.12.2009
De Renouvellement De L'autorisation : 06.08.2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/YYYY}

Des informations détaillées concernant ce produit sont disponibles sur le web de L'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olazax Disperzi 20 mg comprimés orodispersibles.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 20 mg d'olanzapine.

Excipient à effet notoire: Chaque comprimé orodispersible contient 0,92 mg d'aspartame.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés orodispersibles

Comprimé orodispersible plat jaune rond, à bords chanfreinés, portant l'inscription 'OL' d'un côté et 'F' de l'autre côté.

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 d'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 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.

Olazax Disperzi comprimé orodispersible doit être placé dans la bouche où il sera rapidement dissous dans la salive, et donc facilement avalé. Une fois dans la bouche, il est difficile de retirer intact, le comprimé orodispersible. Le comprimé orodispersible étant friable, il doit être administré immédiatement après ouverture de la plaquette thermoformée. Il peut être également dissous dans un grand verre d'eau ou dans tout autre boisson adaptée (jus d'orange, jus de pomme, lait ou café) immédiatement avant administration.

Le comprimé orodispersible d'olanzapine est bioéquivalent aux comprimés enrobés d'olanzapine, avec un taux et un niveau d'absorption similaires. La posologie et la fréquence d'administration de cette forme sont identiques à celles des comprimés enrobés. L'olanzapine comprimé orodispersible peut être utilisé comme une alternative à la forme comprimé enrobé.

Populations particulières

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale et/ou hépatique

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.

Si une progression posologique de 2,5 mg est nécessaire, les comprimés enrobés de Olanzapine Glenmark doivent être utilisés.

(Voir rubriques 4.5 et 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de l'olanzapine chez les enfants et les 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 avec 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).

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 antiparkinsonien (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 aux traitements antipsychotiques. 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, 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 l'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 Olazax Disperzi, 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 Olazax Disperzi, 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 tout 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 syndromes myéloprolifératifs. 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, tremblements, 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] ≥ 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 thrombo-embolique 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).

Phénylalanine

Le comprimé orodispersible d'Olazax Disperzi contient de l'aspartame, source de phénylalanine. Ceci pourrait s'avérer nocif pour les personnes souffrant de phénylcétonurie.

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 de la 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 antiparkinsoniens 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 Fertilité, 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 nouveau-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 nouveau-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

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 doivent être avertis de ce risque lors de l'utilisation de machines, y compris la conduite de véhicules à moteur.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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, 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
Affections hématologiques et du système lymphatique				
	Eosinophilie Leucopénie ¹⁰ Neutropénie ¹⁰		Thrombopénie ¹¹	
Affections du système immunitaire				
		Hypersensibilité ¹¹		
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) ¹¹	Hypothermie ¹²	
Affections du système nerveux				
Somnolence	Vertiges Akathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinésie ⁶	Convulsions avec, dans la plupart des cas, des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions rapportés ¹¹ Dystonie (incluant des crises oculogyres) ¹¹ Dyskinésie tardive ¹¹ Amnésie ⁹ Dysarthrie Bégaiement ¹¹ Syndrome des jambes sans repos ¹¹	Syndrome Malin des Neuroleptiques (voir rubrique 4.4) ¹² Symptômes à l'arrêt du traitement ^{7,12}	
Affections cardiaques				
		Bradycardie Allongement du QTc (voir rubrique 4.4)	Tachycardie/fibrillation ventriculaire Mort subite (voir rubrique 4.4) ¹¹	
Affections vasculaires				
Hypotension orthostatique ¹⁰		Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose)		

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
		veineuse profonde) (voir rubrique 4.4)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
		Epistaxis ⁹		
Affections gastro-intestinales				
	Effets anticholinergiques légers et transitoires tels que constipation et bouche sèche	Distension abdominale ⁹ Hypersécrétion salivaire ¹¹	Pancréatite ¹¹	
Affections hépatobiliaires				
	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) ¹¹	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
	Rash	Réaction de photosensibilité Alopécie		Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹¹	
Affections du rein et des voies urinaires				
		Incontinence urinaire Rétention urinaire Retard à la miction ¹¹		
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				
				Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né (voir section 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein				
	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 ¹²	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Asthénie Fatigue			

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
	Oedème Fièvre ¹⁰			
Investigations				
Augmentation de la prolactinémie ⁸	Phosphatase alcaline sanguine augmentée ¹⁰ Créatine phosphokinase sanguine augmentée ¹¹ Gamma-glutamyltransférase augmentée ¹⁰ Uricémie augmentée ¹⁰	Augmentation de la bilirubine totale		

¹Une 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 (22,2 %), 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).

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.

³Observée 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.

⁴Observée pour des taux à jeun normaux au début du 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 des valeurs élevées (≥ 7 mmol/L) a été très fréquente.

⁵Observée 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 - < 2,26 mmol/L) à des valeurs élevées (≥ 2,26 mmol/L) a été très fréquente.

⁶Au 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.

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

⁸Dans 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.

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

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

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

¹²Effet 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

¹³Après 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.

¹⁴Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement ($< 1,016$ mmol/L) qui sont devenus élevés ($\geq 1,467$ mmol/L) et des modifications des taux de triglycérides à jeun ayant une valeur limite au début du traitement ($\geq 1,016 - < 1,467$ mmol/L) devenant élevée ($\geq 1,467$ mmol/L).

¹⁵Des modifications des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur normale au début du traitement ($< 4,39$ mmol/L) devenant élevée ($\geq 5,17$ mmol/L) a été fréquente. Des modifications des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur limite au début du traitement ($\geq 4,39 - < 5,17$ mmol/L) devenant élevée ($\geq 5,17$ mmol/L) ont été très fréquentes.

¹⁶Augmentation 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 – voir [Annexe V](#).

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 sédatation 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 d'un 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines, Code ATC : N05A H03.

Effets pharmacodynamiques

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 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, dopaminergiques D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, muscariniques cholinergiques M₁-M₅, α_1 adrénergiques et histaminiques H₁. Des études de comportement chez l'animal ont montré un antagonisme des systèmes 5-HT, 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 5-HT₂ que pour les récepteurs dopaminergiques D₂, et une plus grande activité *in vivo* sur les modèles 5-HT₂ 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 5-HT_{2A} supérieure à celle des récepteurs D₂. De plus, une étude d'imagerie en tomoscintigraphie d'émission monophotonique (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 rispéridone, 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 schizoaffectifs 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 termes 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 aux 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.

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).

Insuffisance rénale

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.

Insuffisance hépatique

Une petite étude sur l'effet de l'altération de la fonction hépatique chez 6 sujets présentant une cirrhose cliniquement significative (Child-Pugh de classe A (n = 5) et B (n = 1)) a démontré un léger effet sur la pharmacocinétique de l'olanzapine administrée par voie orale (dose unique de 2,5 – 7,5 mg). Les sujets présentant une dysfonction hépatique légère à modérée avaient une clairance systémique légèrement augmentée et une demi-vie d'élimination plus rapide par rapport aux sujets ne présentant pas de dysfonction hépatique (n = 3). Il y avait plus de fumeurs parmi les sujets présentant une cirrhose (4/6 ; 67 %) que parmi les sujets ne présentant pas de dysfonction hépatique (0/3 ; 0 %).

Tabagisme

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 ou 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

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 thrombopénie 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 standards, 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

Mannitol E 421

Cellulose microcrystalline
Aspartame E 951
Crospovipone
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées d'aluminium dans des étuis de 28 & 56 comprimés par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
République tchèque.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/592/005
EU/1/592/010

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

Date De Premiere Autorisation : 10.12.2009
De Renouvellement De L'autorisation : 06.08.2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/YYYY}

Des informations détaillées concernant ce produit sont disponibles sur le web de L'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o
Fibíchova 143, 566 17
Vysoké Mýto
République tchèque

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOÎTE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Olazax Disperzi 5 mg comprimés orodispersibles

Olanzapine

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

Chaque comprimé orodispersibles contient 5 mg d'olanzapine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'aspartame.

Voir notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé orodispersible
28 comprimés orodispersibles
56 comprimés orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Le comprimé doit être dissout dans la bouche ou dans une boisson. Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C

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

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
République tchèque

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

EU/1/592/001
EU/1/592/006

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Olazax Disperzi 5 mg comprimés orodispersibles

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

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

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

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALE DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquettes thermoformées en aluminium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olazax Disperzi comprimés orodispersibles à 5 mg

Olanzapine

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOÎTE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Olazax Disperzi 10 mg comprimés orodispersibles

Olanzapine

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

Chaque comprimé orodispersible contient 10 mg d'olanzapine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'aspartame.

Voir notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé orodispersibles
28 comprimés orodispersibles
56 comprimés orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Le comprimé doit être dissout dans la bouche ou dans une boisson. Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C

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

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
République tchèque

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

EU/1/592/003
EU/1/592/008

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Olazax Disperzi 10 mg comprimés orodispersibles

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

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

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

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALE DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquettes thermoformées en aluminium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olazax Disperzi orodispersibles comprimés à 10 mg

Olanzapine

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOÎTE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Olazax Disperzi 15 mg comprimés orodispersibles

Olanzapine

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

Chaque comprimé orodispersible contient 15 mg d'olanzapine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'aspartame.

Voir notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé orodispersibles
28 comprimés orodispersibles
56 comprimés orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Le comprimé doit être dissout dans la bouche ou dans une boisson. Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C

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

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
République tchèque

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

EU/1/592/004
EU/1/592/009

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Olazax Disperzi 15 mg comprimés orodispersibles

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALE DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquettes thermoformées en aluminium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olazax Disperzi comprimés orodispersibles à 15 mg

Olanzapine

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOÎTE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Olazax Disperzi 20 mg comprimés orodispersibles

Olanzapine

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

Chaque comprimé orodispersible contient 20 mg d'olanzapine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'aspartame.

Voir notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé orodispersibles
28 comprimés orodispersibles
56 comprimés orodispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Le comprimé doit être dissout dans la bouche ou dans une boisson. Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C

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

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
République tchèque

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

EU/1/592/005
EU/1/592/010

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Olazax Disperzi 20 mg comprimés orodispersibles

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALE DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquettes thermoformées en aluminium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olazax Disperzi comprimés orodispersibles à 20 mg

Olanzapine

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Olazax Disperzi comprimés orodispersibles à 5 mg
Olazax Disperzi comprimés orodispersibles à 10 mg
Olazax Disperzi comprimés orodispersibles à 15 mg
Olazax Disperzi comprimés orodispersibles à 20 mg

Olanzapine

Veillez lire attentivement l'intégralité de 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 d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice Voir rubrique 4.

Que contient cette notice:

1. Qu'est-ce que Olazax Disperzi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Olazax Disperzi
3. Comment prendre Olazax Disperzi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Olazax Disperzi
6. Contenu de l'emballage et autres onformations

1. Qu'est-ce que Olazax Disperzi et dans quel cas est-il utilisé

Olazax Disperzi contient la substance active, olanzapine. Olazax Disperzi appartient à un famille de médicaments appelés antipsychotiques et 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 que Olazax Disperzi 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 à connaître avant de prendre Olazax Disperzi

Ne prenez jamais Olazax Disperzi

- 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).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Olazax Disperzi.

- L'utilisation de Olazax Disperzi 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, Olazax Disperzi peut provoquer des mouvements anormaux, principalement de la face ou de la langue. En cas de survenue de tels effets après avoir reçu Olazax Disperzi, 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 Olazax Disperzi. 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 Olazax Disperzi. 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 Olazax Disperzi 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

Olazax Disperzi n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Olazax Disperzi

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

Informez votre médecin 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 anti-épileptique et stabilisateur de l'humeur), de la fluvoxamine (un antidépresseur) ou de la ciprofloxacine (un antibiotique) - il peut être nécessaire de modifier votre dose de Olazax Disperzi

Olazax Disperzi avec de l'alcool

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

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 avant de prendre ce médicament. Ce médicament ne doit pas vous être prescrit si vous allaitez, car de faibles quantités d'Olazax Disperzi peuvent passer dans le lait maternel.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveaux-nés dont les mères ont utilisé Olazax Disperzi 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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Olazax Disperzi contient de l'aspartame

Olazax Disperzi contient une source de phénylalanine. Cette substance peut être nocive chez des sujets atteints de phénylcétonurie.

3. Comment prendre Olazax Disperzi

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

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

Olazax Disperzi 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. Les comprimés orodispersibles de Olazax Disperzi sont utilisés par voie orale. Mettre le comprimé dans la bouche. Il se dissoudra directement dans votre bouche, et pourra alors être aisément avalé.

Au lieu de mettre le comprimé dans votre bouche, vous pouvez également l'ajouter à un grand verre d'eau ou à une autre boisson adaptée (jus d'orange, jus de pomme, lait ou café) et remuer. Le boire immédiatement.

Si vous avez pris plus de Olazax Disperzi que vous n'auriez dû

Les patients ayant pris plus d'Olazax Disperzi 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.

Si vous oubliez de prendre Olazax Disperzi

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.

Si vous arrêtez de prendre Olazax Disperzi

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

Si vous arrêtez brutalement de prendre Olazax Disperzi, 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.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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).

Les effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 patient sur 10) comprennent prise de poids ; envie de dormir ; et 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.

Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) comprennent modifications des 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 ; éruption 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.

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) comprennent 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 spasmes musculaires (dont des mouvements des yeux) ; syndrome des jambes sans repos ; problèmes d'élocution ; bégaiement ; ralentissement du pouls ; hypersensibilité au soleil ; saignement de nez ; distension abdominale ; excès de salive ; perte de mémoire ou moment d'inattention ; incontinence urinaire ; difficultés à uriner ; perte de cheveux ;

absence ou diminution des règles ; et 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.

Les effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1000) comprennent 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 ; et érection prolongée et/ou douloureuse.

Les effets indésirables très rares incluent des réactions allergiques graves telles qu'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS). Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse se présente initialement comme des symptômes évocateurs de la grippe et une éruption sur le visage, puis une éruption étendue, avec élévation de la température, gonflement des ganglions lymphatiques, augmentation des enzymes du foie observée dans les examens sanguins et augmentation d'un type de globules blancs (éosinophiles).

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. Des décès ont été rapportés dans ce groupe spécifique de patients.

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, Olazax Disperzi peut aggraver les symptômes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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 décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Olazax Disperzi

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette thermoformée après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Olazax Disperzi

- La substance active est l'olanzapine.
- Chaque comprimé orodispersible de Olazax Disperzi contient 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg d'olanzapine
- Les autres composants sont le mannitol (E 421), la cellulose microcristalline, l'aspartame (E 951), la croscopolvidone, le stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que Olazax Disperzi et contenu de l'emballage extérieur

Olazax Disperzi est présenté sous la forme de :

Olazax Disperzi 5 mg :

Comprimés orodispersibles jaunes ronds, plats, à bords chanfreinés, portant l'inscription en creux « B » sur une face.

Olazax Disperzi 10 mg :

Comprimés orodispersibles jaunes ronds, plats, à bords chanfreinés, portant l'inscription en creux « OL » sur une face et l'inscription en creux « D » sur l'autre face.

Olazax Disperzi 15 mg :

Comprimés orodispersibles jaunes ronds, plats, à bords chanfreinés, portant l'inscription en creux « OL » sur une face et l'inscription en creux « E » sur l'autre face.

Olazax Disperzi 20 mg :

Comprimés orodispersibles jaunes ronds, plats, à bords chanfreinés, portant l'inscription en creux « OL » sur une face et l'inscription en creux « F » sur l'autre face.

Olazax Disperzi comprimés à 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg sont présentés sous plaquettes thermoformées en aluminium contenant 28 comprimés orodispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
République tchèque

Fabricant

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
République tchèque

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

België/Belgique/Belgien

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

България

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Česká republika

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Danmark

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

Deutschland

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Eesti

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Ελλάδα

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

España

Glenmark Farmacéutica S.L.U

Lietuva

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Luxembourg/Luxemburg

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Magyarország

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Malta

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Nederland

Glenmark Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 800 33 555 33

Norge

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Tel: + 46 (0)40 35 48 10

Österreich

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia
Tel: +420 227 629 511

Polska

Neuraxpharm Polska Sp. z o.o.

Tel: + 34 911 593 944

France

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia

Tel: +420 227 629 511

Hrvatska

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia

Tel: +420 227 629 511

Ireland

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia

Tel: +420 227 629 511

Ísland

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

Tel: + 46 (0) 40 35 48 10

Italia

Glenmark Pharma S.r.l

Tel: +39 023538114

Κύπρος

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia

Tel: +420 227 629 511

Latvija

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia

Tel: +420 227 629 511

Tel.: +48 783 423 453

Portugal

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia

Tel: +420 227 629 511

România

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia

Tel: +420 227 629 511

Slovenija

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia

Tel: +420 227 629 511

Slovenská republika

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechia

Tel: +420 227 629 511

Suomi/Finland

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

Tel: + 46 (0)40 35 48 10

Sverige

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

Tel: + 46 (0)40 35 48 10

United Kingdom (Northern Ireland)

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o,

Czechia Tel: +420 227 629 511

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

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

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSURs concernant l'olanzapine, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Suite à la revue des cas de la base de données Sentinel du Royaume-Uni, de la base de données EudraVigilance, et de la littérature, un signal d'hypersécrétion salivaire sous olanzapine a été identifié le 14 février 2019 par l'agence anglaise de réglementation des médicaments et produits de santé (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)) et validé par le PRAC.

L'analyse de ce signal présentée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a notamment pris en compte la plausibilité du mécanisme, le nombre de cas ayant présenté une évolution favorable à l'arrêt du traitement/une réapparition de l'effet à la reprise du traitement ainsi qu'une chronologie fortement évocatrice. Le PRAC a donc conclu que l'hypersécrétion salivaire pouvait être associée à l'olanzapine et que cet effet indésirable devait être ajouté dans l'information du produit.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'olanzapine, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'olanzapine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.