

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZYPADHERA 210 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
ZYPADHERA 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
ZYPADHERA 405 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ZYPADHERA 210 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
Chaque flacon contient du pamoate monohydraté d'olanzapine équivalent à 210 mg d'olanzapine.
Après reconstitution, chaque mL de suspension contient 150 mg d'olanzapine.

ZYPADHERA 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
Chaque flacon contient du pamoate monohydraté d'olanzapine équivalent à 300 mg d'olanzapine.
Après reconstitution, chaque mL de suspension contient 150 mg d'olanzapine.

ZYPADHERA 405 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
Chaque flacon contient du pamoate monohydraté d'olanzapine équivalent à 405 mg d'olanzapine.
Après reconstitution, chaque mL de suspension contient 150 mg d'olanzapine.

Excipient à effet notoire :

Le solvant de ZYPADHERA, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée contient 1 mg de polysorbate 80 par mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Poudre : jaune solide.

Solvant : solution claire incolore à légèrement jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

ZYPADHERA 210 mg, 300 mg ou 405 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée ne doit pas être confondu avec olanzapine 10 mg, poudre pour solution injectable.

Posologie

Les patients doivent initialement être traités par olanzapine orale avant d'administrer ZYPADHERA pour établir la tolérance et la réponse au traitement.

Se référer au schéma posologique du tableau 1 pour connaître la première dose de ZYPADHERA pour tous les patients.

Tableau 1. Schéma recommandé de correspondance des doses entre l’olanzapine orale et ZYPADHERA

Dose orale cible d’olanzapine	Dose initiale recommandée de ZYPADHERA	Dose de maintien après 2 mois de traitement par ZYPADHERA
10 mg / jour	210 mg / 2 semaines ou 405 mg / 4 semaines	150 mg / 2 semaines ou 300 mg / 4 semaines
15 mg / jour	300 mg / 2 semaines	210 mg / 2 semaines ou 405 mg / 4 semaines
20 mg / jour	300 mg / 2 semaines	300 mg / 2 semaines

Adaptation posologique

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes de rechute au cours du premier et du deuxième mois de traitement. Lors d’un traitement antipsychotique, l’amélioration de l’état clinique du patient peut prendre plusieurs jours à quelques semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés durant cette période. Pendant le traitement, la dose peut être ajustée en fonction de l’état clinique du patient. Après ré-évaluation clinique, la dose peut être ajustée dans une fourchette de 150 mg à 300 mg toutes les 2 semaines ou de 300 à 405 mg toutes les 4 semaines (tableau 1).

Supplémentation

Une supplémentation par olanzapine orale n’était pas autorisée lors des essais cliniques en double aveugle. Si une supplémentation par olanzapine orale est cliniquement indiquée, alors la dose totale combinée d’olanzapine des 2 formulations ne doit pas excéder une dose correspondant à une dose maximum de 20 mg/jour d’olanzapine orale.

Substitution par un autre médicament antipsychotique

Il n’y a pas de données collectées de façon systématique pour évaluer spécifiquement la substitution de ZYPADHERA par un autre traitement antipsychotique. La dissolution lente du sel de pamoate d’olanzapine permet une libération lente continue d’olanzapine qui se termine environ 6 à 8 mois après la dernière injection. La surveillance par un clinicien, en particulier pendant les deux premiers mois après l’arrêt de ZYPADHERA est nécessaire lors de la substitution par un autre traitement antipsychotique et est considérée comme médicalement appropriée.

Populations particulières

Personnes âgées

ZYPADHERA n’a pas été étudié de façon systématique chez les patients âgés (> 65 ans). ZYPADHERA n’est pas recommandé pour le traitement des patients âgés à moins qu’un traitement bien toléré et efficace par olanzapine orale n’ait été établi. Une dose initiale plus faible (150 mg toutes les 4 semaines) n’est pas indiquée en routine mais doit être envisagée pour les patients de 65 ans et plus lorsque l’état clinique le nécessite. Il n’est pas recommandé d’initier un traitement par ZYPADHERA chez les sujets de plus de 75 ans (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale et/ou hépatique

ZYPADHERA ne doit pas être utilisé chez ces patients à moins qu’un traitement bien toléré et efficace par olanzapine orale n’ait été établi. Une dose initiale plus faible (150 mg toutes les 4 semaines) 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 150 mg toutes les 4 semaines et ne sera augmentée qu’avec précaution.

Fumeurs

La dose initiale et l’intervalle de doses ne nécessitent pas d’adaptation chez les patients 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. Lorsqu'elle est indiquée, l'augmentation posologique sera faite avec précaution chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ZYPADHERA chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

VOIE INTRAMUSCULAIRE SEULEMENT. NE PAS ADMINISTRER PAR VOIE INTRAVEINEUSE OU SOUS-CUTANÉE. (Voir rubrique 4.4).

ZYPADHERA doit être administré uniquement par injection intramusculaire profonde dans le muscle fessier (glutéal) par un professionnel de santé entraîné aux techniques d'injection appropriées et dans un lieu où une surveillance post-injection et un accès à des soins médicaux appropriés en cas de surdosage peuvent être assurés.

Après chaque injection, les patients doivent être surveillés dans un établissement de soins par du personnel qualifié approprié pendant au moins 3 heures afin de détecter les signes et symptômes d'un surdosage par olanzapine. Juste avant de quitter l'établissement de soins, il faut s'assurer que le patient est bien éveillé, orienté et ne présente pas de signes ou symptôme de surdosage. Si un surdosage est suspecté, une prise en charge et une surveillance médicale étroites doivent être poursuivies jusqu'à ce que l'examen clinique indique que les signes et symptômes du surdosage ont disparu (voir rubrique 4.4). La durée de surveillance de 3 heures devra être prolongée en fonction de l'état clinique des patients qui présentent des signes ou des symptômes compatibles avec un surdosage par olanzapine.

Pour les instructions d'utilisation, voir rubrique 6.6.

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

Des précautions d'emploi doivent être prises pour appliquer une technique d'injection appropriée pour éviter une injection accidentelle intravasculaire ou sous-cutanée (voir rubrique 6.6).

Utilisation chez les patients agités en phase aiguë ou dans un état psychotique sévère

ZYPADHERA ne doit pas être utilisé pour traiter les patients schizophréniques agités en phase aiguë ou dans un état psychotique sévère nécessitant un contrôle immédiat des symptômes.

Syndrome post-injection

Lors des études cliniques conduites avant la commercialisation, des réactions présentant des signes et symptômes compatibles avec un surdosage en olanzapine ont été rapportées chez des patients à la suite d'une injection de ZYPADHERA. Ces réactions se sont produites dans moins de 0,1 % des injections et chez environ 2 % des patients. La plupart de ces patients ont développé des symptômes de sédation (allant d'une sédation légère à un coma) et/ou de delirium (incluant confusion, désorientation, agitation, anxiété et autres troubles cognitifs). Les autres symptômes observés incluaient symptômes extrapyramidaux, dysarthrie, ataxie, agressivité, vertiges, faiblesse, hypertension et convulsion. Dans la plupart des cas, les signes et symptômes liés à cette réaction sont apparus dans l'heure qui a suivi l'injection, et dans tous les cas un rétablissement complet a été rapporté dans les 24-72 heures après l'injection. Ces réactions se sont produites rarement (< 1/1 000 injections) entre 1 à 3 heures après injection et très rarement (< 1 /10 000 injections) plus de 3 heures après injection. Les patients doivent

être informés de ce risque potentiel et de la nécessité de rester pendant 3 heures dans un établissement de soins après chaque administration de ZYPADHERA. Depuis l'autorisation de mise sur le marché de ZYPADHERA, les rapports post-commercialisation concernant le syndrome post-injection sont généralement cohérents avec l'expérience issue des études cliniques.

Après chaque injection, les patients doivent rester sous surveillance pendant au moins 3 heures dans un établissement de soins avec du personnel qualifié approprié afin de détecter les signes et les symptômes compatibles avec un surdosage en olanzapine.

Juste avant de quitter l'établissement de soins, il faut s'assurer que le patient est bien éveillé, orienté et ne présente pas de signe ou symptôme de surdosage. Si un surdosage est suspecté, une prise en charge et une surveillance médicale étroite doivent être poursuivies jusqu'à ce que l'examen clinique indique la disparition des signes et symptômes du surdosage. La durée de surveillance de 3 heures devra être prolongée en fonction de l'état clinique des patients qui présentent des signes ou des symptômes compatibles avec un surdosage par olanzapine.

Le reste de la journée après l'injection, il faut conseiller au patient d'être attentif à tout signe ou symptôme d'un surdosage secondaire à un effet indésirable post-injection, afin d'avoir la possibilité d'obtenir de l'aide si besoin. Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines (voir rubrique 4.7).

Si l'utilisation d'une benzodiazépine parentérale est absolument nécessaire pour la prise en charge des réactions secondaires post-injection, le patient devra être étroitement surveillé afin de détecter une sédation excessive et une dépression cardio-respiratoire (voir rubrique 4.5).

Effets indésirables au site d'injection

L'effet indésirable au site d'injection le plus fréquemment rapporté a été la douleur. La majorité de ces réactions était rapportée comme étant « légère » à « modérée ». Si un effet indésirable au site d'injection se produit, des mesures appropriées doivent être prises (voir rubrique 4.8).

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 par voie orale 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 par voie orale (comparativement au placebo).

Des réactions vasculaires cérébrales (telles qu'accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires), dont certaines 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 par voie orale comparativement au groupe de patients traités par placebo (1,3 % versus 0,4 % respectivement). Tous les patients traités par olanzapine par voie orale 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 orale 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 orale 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 orale. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales, et des signes d'instabilité neuro-végétative (instabilité du pouls et de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels qu'élevation des CPK, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris 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 anti-psychotiques, incluant ZYPADHERA, 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 ZYPADHERA, 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 (ASAT et ALAT) 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

symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique, chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique avant 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 administrée par voie orale.

Intervalle QT

Au cours des essais cliniques avec olanzapine par voie orale, 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. Au cours des essais cliniques avec olanzapine poudre pour solution injectable ou ZYPADHERA, l'olanzapine n'a pas été associée avec une augmentation persistante du QT absolu ou du QTc. 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) 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 d'autres 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 avec olanzapine 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 avec olanzapine. 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).

Utilisation chez les sujets âgés (> 75 ans)

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de ZYPADHERA chez les patients de plus de 75 ans. En raison des modifications biochimiques et physiologiques et de la réduction de la masse musculaire chez ces patients, cette formulation n'est pas recommandée dans ce sous-groupe de patients.

Excipients à effet notoire

Polysorbate

Ce médicament contient 1 mg de polysorbate 80 par ml de solvant. Après reconstitution, ZYPADHERA 210 mg contient 1,3 mg, ZYPADHERA 300 mg contient 1,8 mg et ZYPADHERA 405 mg contient 2,3 mg de polysorbate 80. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité.

Sodium

Après reconstitution, ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les études d'interaction ont été conduites seulement chez l'adulte.

Il faut être prudent avec les patients traités par des médicaments susceptibles d'induire une hypotension ou une sédation.

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.

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 sur l'olanzapine orale 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.

Il faut indiquer aux patients qu'ils ne doivent pas conduire ou utiliser de machines pour le restant de la journée après chaque injection en raison de la possibilité de survenue d'un syndrome post-injection entraînant des symptômes compatibles avec un surdosage en olanzapine (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Effets indésirables observés avec le pamoate d'olanzapine

Un syndrome post-injection est apparu avec ZYPADHERA entraînant des symptômes compatibles avec un surdosage en olanzapine (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les signes cliniques et symptômes incluaient symptômes de sédation (allant d'une sédation légère à un coma) et/ou de delirium (incluant confusion, désorientation, agitation, anxiété et autres troubles cognitifs). Les autres symptômes observés incluaient symptômes extrapyramidaux, dysarthrie, ataxie, agressivité, vertiges, faiblesse, hypertension et convulsions.

Les autres effets indésirables observés chez les patients traités par ZYPADHERA étaient similaires à ceux observés avec l'olanzapine orale. Au cours des essais cliniques avec ZYPADHERA, le seul effet indésirable rapporté plus souvent dans le groupe ZYPADHERA par rapport au groupe placebo avec une différence statistiquement significative était la sédation (ZYPADHERA 8,2 %, placebo 2,0 %). Une sédation a été rapportée chez 4,7 % de l'ensemble des patients traités par ZYPADHERA.

Au cours des essais cliniques avec ZYPADHERA, l'incidence des effets indésirables au site d'injection était d'environ 8 %. L'effet indésirable au site d'injection le plus fréquemment rapporté était la douleur (5 %) ; d'autres effets indésirables rapportés au site d'injection étaient (par ordre de fréquence décroissante) : nodule, érythème, réactions non spécifiques au site d'injection, irritation, œdème, contusion, hémorragie et anesthésie. Ces événements se sont produits chez environ 0,1 à 1,1 % des patients.

Lors d'une revue des données de sécurité issues des essais cliniques et de la notification spontanée, les abcès au site d'injection ont été rapportés avec une fréquence rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Effets indésirables observés avec l'olanzapine

Les effets indésirables listés ci-dessous ont été observés après administration d'olanzapine.

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 Bégalement 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	
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 Œdème Fièvre ¹⁰ Douleur au point d'injection		Abcès au point d'injection	
Investigations				
Augmentation de la prolactinémie ⁸	Phosphatase alcaline sanguine augmentée ¹⁰ Créatine phosphokinase sanguine augmentée ¹¹ Gamma- glutamyltransféra se 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.

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

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

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

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

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

Utilisation prolongée (au moins 48 semaines)

La proportion de patients ayant présenté des modifications indésirables cliniquement significatives de la prise de poids, 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 de 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 du 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

Si des signes et symptômes de surdosage compatibles avec un syndrome post-injection sont observés, des mesures appropriées doivent être prises (voir rubrique 4.4).

Bien qu'un surdosage soit moins probable avec un traitement par voie parentérale qu'avec un traitement par voie orale, des informations de référence portant sur un surdosage par olanzapine orale sont indiquées ci-dessous :

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. 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 des patients traités par ZYPADHERA (300 mg / 4 semaines), l'occupation moyenne des récepteurs D₂ était de 60 % ou plus à l'issue d'une période de 6 mois (niveau cohérent avec les données de l'olanzapine orale).

Efficacité clinique

L'efficacité de ZYPADHERA dans le traitement et au cours du traitement de maintien de la schizophrénie est cohérente avec l'efficacité établie de la formulation orale d'olanzapine.

Un total de 1469 patients schizophrènes ont été inclus dans 2 études pivotales.

La première était une étude contrôlée versus placebo, de 8 semaines, conduite chez des patients adultes (n = 404) qui souffraient de symptômes psychotiques aigus. Les patients étaient randomisés pour recevoir des injections de ZYPADHERA 405 mg/4 semaines, 300 mg/2 semaines, 210 mg / 2 semaines ou placebo /2 semaines. Aucune supplémentation par antipsychotique oral n'était autorisée. Le score PANSS total (Positive and Negative Symptom Scores) a montré une amélioration significative entre les valeurs initiales (Score PANSS total moyen initial 101) et les valeurs finales (modification moyenne -22,57, -26,32, -22,49 respectivement) pour chaque dose de ZYPADHERA (405 mg/ 4 semaines, 300 mg / 2 semaines et 210 mg / 2 semaines) comparées au placebo (modification moyenne -8,51). Le changement moyen entre les valeurs initiales et les valeurs finales indiquait qu'au jour 3, les patients des groupes 300 mg/ 2 semaines et 405 mg / 4 semaines ont eu des réductions plus importantes statistiquement significatives du score PANSS total par rapport au placebo (-8,6, -8,2 et -5,2 respectivement). Les 3 groupes de traitement ZYPADHERA ont montré une amélioration statistiquement significative supérieure au placebo dès la fin de la semaine 1. Ces résultats montrent une efficacité de ZYPADHERA au cours des 8 semaines de traitement et un effet dès la première semaine après initiation du traitement.

La seconde était une étude au long cours chez des patients cliniquement stables (n = 1065), score PANSS total moyen à l'inclusion 54,33 à 57,75, initialement traités par olanzapine orale pendant 4 à 8 semaines puis dont le traitement a été modifié soit pour de l'olanzapine orale soit pour ZYPADHERA pendant 24 semaines. Aucune supplémentation par antipsychotique oral n'était autorisée. Les 2 groupes de traitement 150 mg et 300 mg toutes les 2 semaines (doses groupées pour l'analyse) et 405 mg toutes les 4 semaines ont été non inférieurs aux doses combinées de 10, 15 et 20 mg d'olanzapine orale (doses groupées pour l'analyse) sur le taux d'exacerbations des symptômes de schizophrénie (taux d'exacerbation de 10 %, 10 % et 7 % respectivement). L'exacerbation a été mesurée par l'aggravation des items du score PANSS dérivé de l'échelle BPRS Positive ainsi que par les hospitalisations dues à l'aggravation de symptômes psychotiques positifs. Le groupe de traitement combinant 150 mg et 300 mg / 2 semaines a été non inférieur au groupe de traitement 405 mg / 4 semaines (taux d'exacerbation de 10 % dans chaque groupe) à 24 semaines après la randomisation.

Population pédiatrique

ZYPADHERA n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique. Les données comparatives d'efficacité chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) sont limitées à des études à court terme avec olanzapine orale 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 orale a été utilisée à une dose flexible démarrant à 2,5 mg et allant jusqu'à 20 mg par jour. Durant le traitement par olanzapine par voie orale, 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 métabolisée dans le foie par conjugaison et oxydation. Le principal métabolite circulant est le 10-N-glucuronide. Les cytochromes P450-CYP1A2 et P450-CYP2D6 entraînent la formation du métabolite N-desmethyl et du métabolite 2-hydroxymethyl. Ces deux métabolites ont montré une activité pharmacologique *in vivo* significativement plus faible que l'olanzapine dans les études animales. L'activité pharmacologique principale est due à la molécule mère, l'olanzapine.

Après une injection unique IM de ZYPADHERA, la lente dissolution du sel de pamoate d'olanzapine dans le tissu musculaire débute immédiatement et permet une libération lente continue de l'olanzapine pendant plus de quatre semaines. La libération diminue dans un délai de 8 à 12 semaines. Une supplémentation antipsychotique n'est pas requise à l'initiation du traitement par ZYPADHERA (voir rubrique 4.2).

La combinaison du profil de libération et de la posologie (injection IM toutes les 2 ou 4 semaines) permet de maintenir la concentration plasmatique d'olanzapine. Les concentrations plasmatiques restent mesurables plusieurs mois après chaque injection de ZYPADHERA. La demi-vie de l'olanzapine après injection de ZYPADHERA est de 30 jours alors qu'après administration orale elle est de 30 heures. L'absorption et l'élimination sont complètes environ six à huit mois après la dernière injection.

Distribution

L'olanzapine orale est rapidement distribuée. Le taux de fixation de l'olanzapine aux protéines plasmatiques est d'environ 93 % pour une fourchette de concentration allant d'environ 7 à 1 000 ng/mL. L'olanzapine se lie essentiellement à l'albumine et à l' α_1 -glycoprotéine acide.

Après injections intramusculaires répétées avec 150 à 300 mg de ZYPADHERA toutes les deux semaines, le 10^{ème} au 90^{ème} percentile de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques d'olanzapine étaient entre 4,2 et 73,2 ng/mL. Les concentrations plasmatiques de l'olanzapine observées dans l'intervalle de dose de 150 mg / 4 semaines et 300 mg / 2 semaines ont montré une augmentation de l'exposition systémique à l'olanzapine avec l'augmentation des doses de ZYPADHERA. Lors des 3 premiers mois de traitement avec ZYPADHERA, l'accumulation de l'olanzapine a été observée mais il n'y a pas eu d'accumulation supplémentaire lors d'une utilisation au long cours (12 mois) chez les patients qui ont reçu des injections allant jusqu'à 300 mg / 2 semaines.

Élimination

La clairance plasmatique de l'olanzapine orale est plus faible chez les femmes (18,9 L/h) que chez les hommes (27,3 L/h) et chez les non-fumeurs (18,6 L/h) par rapport aux fumeurs (27,7 L/h). Des différences pharmacocinétiques similaires ont été observées entre les femmes et les hommes et les fumeurs et les non-fumeurs au cours des essais cliniques avec ZYPADHERA. Toutefois, l'impact du sexe ou du tabagisme sur la clairance de l'olanzapine est faible par rapport à la variabilité globale interindividuelle.

Sujet âgé

Il n'y a pas eu d'études spécifiques chez le sujet âgé avec ZYPADHERA. ZYPADHERA n'est pas recommandé chez les sujets âgés (65 ans et plus) à moins qu'un schéma posologique bien toléré et efficace ait été établi avec l'olanzapine orale. Chez le sujet âgé sain (65 ans et plus) par rapport au sujet jeune, la demi-vie d'élimination moyenne a été prolongée (51,8 versus 33,8 h) et la clairance a été diminuée (17,5 versus 18,2 L/h). La variabilité pharmacocinétique observée chez le sujet âgé est du même ordre que celle du sujet jeune. Chez 44 patients schizophrènes de plus de 65 ans, des doses de 5 à 20 mg/jour n'ont pas été associées avec des effets indésirables différents.

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 excrétées dans les urines, principalement sous forme de métabolites. Bien que ZYPADHERA n'ait pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il est recommandé qu'un schéma posologique bien toléré et efficace ait été établi avec l'olanzapine orale avant d'initier un traitement par ZYPADHERA (voir rubrique 4.2).

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 %).

Bien que ZYPADHERA n'ait pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, il est recommandé qu'un schéma posologique bien toléré et efficace ait été établi avec l'olanzapine orale avant d'initier un traitement par ZYPADHERA (voir rubrique 4.2).

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de sécurité préclinique ont été réalisées avec le pamoate monohydraté d'olanzapine. Les principaux événements retrouvés au cours de ces études de toxicité à doses répétées (rat, chien), dans une étude de carcinogénécité de 2 ans chez le rat, et dans des études de toxicité de la reproduction (rat, lapin) ont été limités à des réactions au site d'injection pour lesquelles aucun NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) n'a pu être déterminé. Aucun nouvel effet toxique résultant d'une exposition systémique à l'olanzapine n'a pu être identifié. Cependant, les concentrations systémiques dans ces études étaient généralement plus faibles que celles auxquelles des effets ont été vus dans les études par voie orale, par conséquent, l'information sur l'olanzapine orale est indiquée ci-dessous pour référence.

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 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 par voie orale chez la souris et le rat, il a été conclu que l'olanzapine n'est pas carcinogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :
Néant.

Solvant :
Carmellose sodique
Mannitol
Polysorbate 80
Eau pour injection
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans

Après reconstitution dans le flacon : 24 heures. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, il doit être vigoureusement mélangé pour être remis en suspension. Une fois que la suspension a été transférée du flacon dans la seringue, elle doit être utilisée immédiatement.

La stabilité physico-chimique de la suspension dans le flacon a été démontrée pendant 24 h à 20-25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et la durée de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 h à 20-25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas réfrigérer ou congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

ZYPADHERA 210 mg, poudre : flacon en verre de type I. Bouchon en bromobutyl avec joint de couleur rouille.

ZYPADHERA 300 mg, poudre : flacon en verre de type I. Bouchon en bromobutyl avec joint de couleur vert olive.

ZYPADHERA 405 mg, poudre : flacon en verre de type I. Bouchon en bromobutyl avec joint de couleur bleue.

Solvant (3 mL) : flacon en verre de type I. Bouchon en butyl avec joint.

Une boîte contient un flacon de poudre et un flacon de solvant, une seringue hypodermique de 3 mL avec une aiguille sécurisée pré-attachée de 19 gauges et de 38 mm, une aiguille sécurisée hypodermique de 19 gauges et 38 mm et deux aiguilles sécurisées hypodermiques de 19 gauges et 50 mm.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

POUR INJECTION INTRAMUSCULAIRE PROFONDE DANS LE FESSIER (GLUTEAL) SEULEMENT. NE PAS ADMINISTRER PAR VOIE INTRAVEINEUSE OU SOUS-CUTANEE.

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

Reconstitution

ETAPE 1 : Préparation du matériel

Il est recommandé d'utiliser des gants car ZYPADHERA peut irriter la peau.

Reconstituer ZYPADHERA poudre pour suspension injectable à libération prolongée uniquement avec le solvant fourni dans le conditionnement en utilisant les techniques d'asepsie standards pour la reconstitution des produits à usage parentéral.

ETAPE 2 : Détermination du volume de solvant pour la reconstitution

Ce tableau indique les quantités nécessaires de solvant pour reconstituer ZYPADHERA poudre pour suspension injectable à libération prolongée.

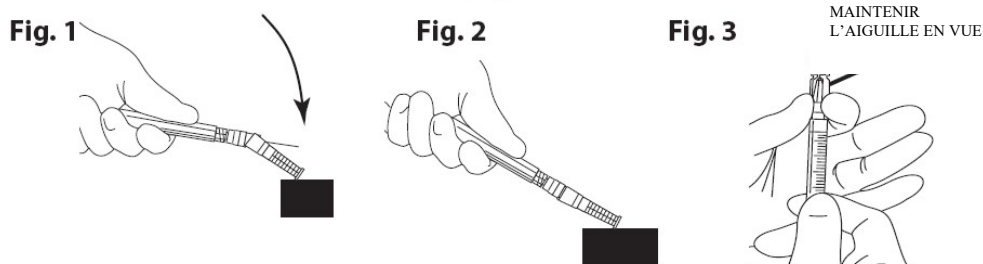
Dosage du flacon de ZYPADHERA (mg)	Volume de solvant à ajouter (mL)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Il est important de noter qu'il y a plus de solvant dans le flacon que nécessaire pour la reconstitution.

ETAPE 3 : Reconstitution de ZYPADHERA

1. Tapoter légèrement le flacon pour « aérer » la poudre.
2. Ouvrir la seringue hypodermique pré-emballée et l'aiguille avec le dispositif de protection de l'aiguille. Ouvrir la plaquette et enlever le dispositif. Fixez une seringue (si elle n'est pas déjà fixée) à la jonction du dispositif par un simple mouvement de rotation. Fixez fermement l'aiguille sur le dispositif en appuyant tout en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre, puis retirer le capuchon protecteur de l'aiguille. Le non respect de ces instructions peut entraîner des blessures avec l'aiguille.
3. Prélever dans la seringue le volume de solvant pré-déterminé (Etape 2).
4. Injecter ce volume de solvant dans le flacon de poudre.
5. Enlever l'air pour équilibrer la pression dans le flacon.
6. Retirer l'aiguille, en tenant le flacon vers le haut pour éviter toute perte de solvant.
7. Fixer le dispositif de sécurité de l'aiguille. Remettre à l'aiguille son capuchon protecteur en utilisant la même main que celle qui tient la seringue. Appuyer DOUCEMENT la protection contre une surface plane avec la même main. UNE FOIS QUE LA PROTECTION EST ENFONCEE (Fig. 1), L'AIGUILLE EST FERMEMENT MAINTENUE DANS SON CAPUCHON PROTECTEUR. (Fig. 2).

8. Vérifier visuellement que l'aiguille est entièrement engagée dans le capuchon protecteur. Ne retirer le dispositif de la seringue avec l'aiguille fixée que si cela est requis par une procédure médicale spécifique. Enlevez en saisissant le centre du dispositif de protection de l'aiguille avec le pouce et l'index, en gardant les doigts libres éloignés de l'extrémité du dispositif contenant la pointe de l'aiguille (Fig. 3).



9. Taper le flacon de façon ferme et répétée sur une surface dure jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de poudre visible. Protéger la surface pour atténuer les impacts (voir figure A)



Figure A: Taper le flacon fermement pour mélanger

10. Vérifier visuellement le flacon pour rechercher des grumeaux. La poudre qui n'est pas en suspension apparaît jaune, les grumeaux secs accrochent au flacon. Il peut être nécessaire de taper à nouveau le flacon si des grumeaux persistent (voir figure B).



Pas de suspension: grumeaux visibles



Suspension: pas de grumeaux

Figure B: Vérifier si de la poudre n'est pas en suspension et taper à nouveau si nécessaire.

11. Secouer vigoureusement le flacon jusqu'à ce que la suspension apparaisse homogène et conforme au niveau de la couleur et de la texture. Le produit en suspension devient jaune et opaque (voir figure C).



Figure C: Secouer vigoureusement le flacon

Si de la mousse apparaît, laisser reposer le flacon pour qu'elle disparaisse. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, il devra être secoué vigoureusement pour être remis en suspension. Après reconstitution, ZYPADHERA reste stable jusqu'à 24 h dans le flacon.

Administration

ETAPE 1 : Injection de ZYPADHERA

Ce tableau indique les volumes finaux de suspension de ZYPADHERA à injecter. La concentration de la suspension est de 150 mg / mL d'olanzapine.

Dose (mg)	Volume final à injecter (mL)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Choisir quelle aiguille doit être utilisée pour administrer l'injection au patient. L'aiguille de 50 mm est recommandée pour les patients obèses :
 - Si l'aiguille de 50 mm doit être utilisée pour l'injection, fixer l'aiguille sécurisée de 38 mm à la seringue pour prélever le volume de suspension nécessaire.
 - Si l'aiguille de 38 mm doit être utilisée pour l'injection, fixer l'aiguille sécurisée de 50 mm à la seringue pour prélever le volume de suspension nécessaire.
2. Prélever lentement le volume désiré. Un excédent de produit restera dans le flacon.
3. Fixer le dispositif de sécurité de l'aiguille et retirer l'aiguille de la seringue.
4. Fixer l'aiguille sécurisée de 50 mm ou de 38 mm sélectionnée sur la seringue avant l'injection. Une fois que la suspension a été aspirée du flacon, elle doit être injectée immédiatement.
5. Choisir et préparer un site d'injection dans le muscle fessier (glutéal). NE PAS INJECTER EN INTRAVEINEUSE OU EN SOUS-CUTANE.
6. Après insertion de l'aiguille, aspirer quelques secondes pour s'assurer qu'il n'y a pas de sang. Si du sang est prélevé dans la seringue, jeter la seringue et la dose préparée et recommencer la procédure de reconstitution et d'administration. L'injection doit être réalisée avec une pression constante et continue.
NE PAS MASSER LE SITE D'INJECTION.
7. Fixer le dispositif de sécurité de l'aiguille (fig. 1 et 2).
8. Jeter les flacons, la seringue, les aiguilles utilisées, l'aiguille supplémentaire et tout solvant inutilisé conformément aux procédures appropriées. Le flacon est à usage unique.

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

CHEPLAPHARM REGISTRATION GMBH, WEILER STRAßE 5E, 79540 LÖRRACH,
ALLEMAGNE

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

EU/1/08/479/001
EU/1/08/479/002
EU/1/08/479/003

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

Date de première autorisation : 19 novembre 2008
Date du dernier renouvellement : 26 août 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espagne.

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V., Neptunus 12, 8448 CN Heerenveen, Pays-Bas.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Allemagne.

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 23-24, 17489 Greifswald, Allemagne.

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 DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

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.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Un programme d'éducation des professionnels de santé (Médecins, infirmières, pharmaciens) doit répondre aux points suivants :

1) Description du syndrome de post-injection

- Education à propos des 2 formulations intramusculaires d'olanzapine, incluant les différences de conditionnement

- Description de la technique de reconstitution et d'administration appropriée
- Recommandation pour une surveillance sur site 3 heures après l'injection
- Recommandation pour que, juste avant qu'un patient ne quitte l'établissement de soins, il faille s'assurer qu'il est bien éveillé, orienté et ne présente pas de signe ou symptôme de surdosage
- Recommandation pour prolonger la durée de surveillance au-delà des 3 heures, en fonction de l'état clinique des patients qui présentent des signes ou des symptômes compatibles avec un surdosage par olanzapine
- Recommandation d'informer les patients que pour le reste de la journée de l'injection, ils ne doivent pas conduire ou utiliser de machines, qu'ils doivent rester vigilants pour détecter les signes ou symptômes d'un événement lié au syndrome post-injection et doivent pouvoir obtenir une assistance si nécessaire
- Description des effets les plus fréquemment rapportés avec un surdosage en olanzapine qui correspond à la manifestation clinique d'un événement lié au syndrome post-injection
- Recommandation pour une surveillance appropriée jusqu'à la disparition des événements si un événement se produit

2) Recommandation pour le suivi du glucose, des lipides et du poids du patient

- Promouvoir la connaissance d'un suivi métabolique approprié en distribuant les recommandations publiées utilisées sur les antipsychotiques.

Une carte patient doit être distribuée à tous les patients, incluant :

- Description du syndrome post-injection
- Recommandation pour une surveillance sur site 3 heures après l'injection
- Recommandation d'informer les patients que pour le reste de la journée de l'injection, ils ne doivent pas conduire ou utiliser de machines, qu'ils doivent rester vigilants pour détecter les signes ou symptômes d'un événement lié au syndrome post-injection et doivent pouvoir obtenir une assistance si nécessaire
- Description des effets les plus fréquemment rapportés avec un surdosage en olanzapine qui correspond à la manifestation clinique d'un événement lié au syndrome post-injection
- Recommandation pour une surveillance appropriée jusqu'à la disparition des événements si un événement se produit

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Etui extérieur ZYPADHERA 210 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZYPADHERA 210 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
olanzapine

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

Pamoate monohydraté d'olanzapine équivalent à 210 mg d'olanzapine. Après reconstitution :
150 mg/mL d'olanzapine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les excipients du solvant sont carmellose sodique, mannitol, polysorbate 80, eau pour injection, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Un flacon de poudre pour suspension injectable à libération prolongée.
Un flacon de 3 mL de solvant.
Une seringue hypodermique et une aiguille sécurisée.
Trois aiguilles sécurisées hypodermiques.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intramusculaire.
Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

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

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

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

EXP {MM/AAAA}
Flacon de suspension après reconstitution : 24 heures.
Après transfert du flacon dans la seringue, la suspension doit être utilisée immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas réfrigérer ou congeler.

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

CHEPLAPHARM REGISTRATION GMBH, WEILER STRAßE 5E, 79540 LÖRRACH, ALLEMAGNE

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

EU/1/08/479/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette Flacon ZYPADHERA 210 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

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

ZYPADHERA 210 mg poudre pour injection à libération prolongée
olanzapine
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

210 mg

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Etui extérieur ZYPADHERA 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZYPADHERA 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
olanzapine

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

Pamoate monohydraté d'olanzapine équivalent à 300 mg d'olanzapine. Après reconstitution :
150 mg/mL d'olanzapine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les excipients du solvant sont carmellose sodique, mannitol, polysorbate 80, eau pour injection, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Un flacon de poudre pour suspension injectable à libération prolongée.
Un flacon de 3 mL de solvant.
Une seringue hypodermique et une aiguille sécurisée.
Trois aiguilles sécurisées hypodermiques.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intramusculaire.
Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

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

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

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

EXP {MM/AAAA}
Flacon de suspension après reconstitution : 24 heures.
Après transfert du flacon dans la seringue, la suspension doit être utilisée immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas réfrigérer ou congeler.

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

CHEPLAPHARM REGISTRATION GMBH, WEILER STRAßE 5E, 79540 LÖRRACH, ALLEMAGNE

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

EU/1/08/479/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette Flacon ZYPADHERA 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

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

ZYPADHERA 300 mg poudre pour injection à libération prolongée
olanzapine
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

300 mg

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui extérieur ZYPADHERA 405 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZYPADHERA 405 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
olanzapine

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

Pamoate monohydraté d'olanzapine équivalent à 405 mg d'olanzapine. Après reconstitution :
150 mg/mL d'olanzapine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les excipients du solvant sont carmellose sodique, mannitol, polysorbate 80, eau pour injection, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Un flacon de poudre pour suspension injectable à libération prolongée.
Un flacon de 3 mL de solvant.
Une seringue hypodermique et une aiguille sécurisée.
Trois aiguilles sécurisées hypodermiques.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intramusculaire.
Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

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

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

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

EXP {MM/AAAA}
Flacon de suspension après reconstitution : 24 heures.
Après transfert du flacon dans la seringue, la suspension doit être utilisée immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas réfrigérer ou congeler.

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

CHEPLAPHARM REGISTRATION GMBH, WEILER STRAßE 5E, 79540 LÖRRACH, ALLEMAGNE

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

EU/1/08/479/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette Flacon ZYPADHERA 405 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

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

ZYPADHERA 405 mg poudre pour injection à libération prolongée
olanzapine
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

405 mg

6. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Etiquette Flacon

Solvant pour ZYPADHERA

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Solvant pour ZYPADHERA

IM

2. VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

ZYPADHERA 210 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
ZYPADHERA 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
ZYPADHERA 405 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

olanzapine

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir 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 infirmier/ère.
- 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. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

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

1. Qu'est-ce que ZYPADHERA et dans quels cas est-il utilisé

ZYPADHERA contient la substance active olanzapine. ZYPADHERA appartient à une famille de médicaments appelés antipsychotiques et est utilisé pour traiter la schizophrénie, 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.

ZYPADHERA est destiné aux patients adultes suffisamment stabilisés lors de leur traitement par olanzapine orale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que ZYPADHERA vous soit administré

ZYPADHERA ne doit jamais vous être administré 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 du visage ou des lèvres, ou de difficulté à respirer. Si vous avez déjà éprouvé de telles manifestations, vous devez en informer votre infirmier/ère ou votre médecin.
- 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 infirmier/ère avant de recevoir ZYPADHERA.

- **Une réaction peu fréquente mais grave pourrait se produire après que chaque injection vous ait été administrée.** ZYPADHERA peut parfois atteindre le système sanguin trop rapidement. Si ceci se produit, vous pouvez ressentir les symptômes listés ci-dessous après votre injection. Dans certains cas, ces symptômes peuvent conduire à la perte de conscience.

- Envie de dormir intense
- Confusion
- Irritabilité
- Agressivité
- Difficulté d'élocution
- Difficulté à marcher
- Convulsions
- Sensation vertigineuse
- Désorientation
- Anxiété
- Augmentation de la pression artérielle
- Faiblesse
- Raideur et tremblements musculaires

Ces symptômes disparaissent habituellement 24 à 72 heures après votre injection. Après chaque injection, vous resterez en observation dans votre établissement de soins pendant au moins 3 heures pour détecter les symptômes listés ci-dessus.

Bien que ce soit peu probable, vous pouvez avoir ces symptômes plus de 3 heures après l'injection. Si ceci se produit, contactez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère. A cause de ce risque, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines pour le reste de la journée après chaque injection.

- Prévenez le médecin ou l'infirmier/ère si vous avez des vertiges ou si vous vous sentez faible après l'injection. Vous aurez probablement besoin de vous allonger jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Le médecin ou l'infirmier/ère peut aussi vouloir mesurer votre pression sanguine ou votre rythme cardiaque.
- L'utilisation de ZYPADHERA chez les **patients âgés souffrant de démence** (confusion et perte de mémoire), est déconseillée car elle peut entraîner des effets indésirables graves.
- Très rarement, les médicaments de ce type peuvent provoquer des mouvements anormaux, principalement du visage ou de la langue ou entraîner des signes associant 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 après l'administration de ZYPADHERA, prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Une prise de poids a été observée chez des patients prenant ZYPADHERA. 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 ZYPADHERA. 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 ZYPADHERA 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
- Crise cardiaque récente, maladie du cœur, trouble sinusal (rythme cardiaque anormal), angine de poitrine instable ou pression artérielle basse
- Diabète
- Convulsions
- Si vous pensez avoir une carence en sel résultant de diarrhées et de vomissements sévères et prolongés ou induite par l'utilisation de traitements diurétiques.

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

Il n'est pas recommandé d'initier un traitement par ZYPADHERA si vous avez plus de 75 ans.

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et ZYPADHERA

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

En particulier, prévenez 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 ZYPADHERA.

Si vous prenez déjà des antidépresseurs, un traitement pour l'anxiété ou l'insomnie (tranquillisants), vous pouvez vous sentir somnolent si ZYPADHERA vous est administré.

ZYPADHERA avec de l'alcool

Ne buvez pas d'alcool pendant le traitement par ZYPADHERA 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 recevoir cette injection.

Vous ne devez pas recevoir cette injection si vous allaitez, car de faibles quantités d'olanzapine peuvent passer dans le lait maternel.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé ZYPADHERA 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

Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines pour le reste de la journée de chaque injection.

ZYPADHERA contient du polysorbate 80.

Ce médicament contient 1 mg de polysorbate 80 par ml de solvant. Après reconstitution, ZYPADHERA 210 mg contient 1,3 mg, ZYPADHERA 300 mg contient 1,8 mg et ZYPADHERA 405 mg contient 2,3 mg de polysorbate 80. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous présentez des allergies connues.

ZYPADHERA contient du sodium

Après reconstitution, ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment ZYPADHERA est administré

Votre médecin décidera de combien de ZYPADHERA vous avez besoin et à quelle fréquence vous avez besoin d'une injection. ZYPADHERA est administré à la dose de 150 mg à 300 mg toutes les 2 semaines ou 300 mg à 405 mg toutes les 4 semaines.

ZYPADHERA se présente sous forme de poudre que votre médecin ou votre infirmier/ère mettront en suspension qui sera ensuite injectée dans le muscle de votre fessier.

Si vous avez reçu plus de ZYPADHERA que nécessaire

Ce médicament vous sera administré sous surveillance médicale, il est par conséquent peu probable que vous en receviez trop.

Les patients qui ont reçu trop d'olanzapine ont aussi présenté les symptômes suivants :

- accélération du rythme cardiaque, agitation/agressivité, problèmes d'élocution, mouvements anormaux (particulièrement du visage et de la langue) et diminution du niveau de conscience.

Les autres symptômes peuvent être :

- confusion aiguë, 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 ressentez l'un de ces symptômes.

Si vous manquez une injection de ZYPADHERA

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

Si vous manquez une injection, contactez votre médecin pour prévoir votre prochaine injection dès que possible.

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

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 :

- une envie de dormir intense, une sensation vertigineuse, une confusion, une désorientation, une difficulté d'élocution, une difficulté à marcher, une raideur ou des tremblements musculaires, une faiblesse, une irritabilité, une agressivité, une anxiété, une augmentation de la pression artérielle ou des convulsions, qui peuvent parfois conduire à la perte de conscience. Ces signes et symptômes peuvent parfois survenir lorsque ZYPADHERA atteint le système sanguin trop rapidement (un effet indésirable fréquent qui peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10) ;
- 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 autres effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) avec ZYPADHERA comprennent envie de dormir et douleur au site d'injection.

Les effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1000) avec ZYPADHERA comprennent l'infection au site d'injection.

Les effets indésirables ci-dessous ont été observés après administration d'olanzapine orale mais peuvent aussi se produire après administration de ZYPADHERA.

Les autres effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 patient sur 10) comprennent prise de poids ; 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 autres 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 autres 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 inexpliquée ; 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 inexpliquées ; 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, l'olanzapine orale 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 ZYPADHERA

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

L'injection ne doit pas être administrée après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Ne pas réfrigérer ou congeler.

La stabilité physico-chimique de la suspension dans le flacon a été démontrée pendant 24 h à 20-25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et la durée de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 h à 20-25°C. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration ou d'autres signes visibles de détérioration.

Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, il doit être vigoureusement secoué pour être remis en suspension. Une fois transférée du flacon dans la seringue, la suspension doit être utilisée immédiatement.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ZYPADHERA

La **substance active** est l'olanzapine.

ZYPADHERA 210 mg : Chaque flacon contient du pamoate monohydraté d'olanzapine équivalent à 210 mg d'olanzapine.

ZYPADHERA 300 mg : Chaque flacon contient du pamoate monohydraté d'olanzapine équivalent à 300 mg d'olanzapine.

ZYPADHERA 405 mg : Chaque flacon contient du pamoate monohydraté d'olanzapine équivalent à 405 mg d'olanzapine.

Après reconstitution, 1 mL de suspension contient 150 mg/mL d'olanzapine.

Les **composants du solvant** sont : carmellose sodique, mannitol, polysorbate 80, eau pour injections, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

Comment se présente ZYPADHERA et contenu de l'emballage extérieur

ZYPADHERA poudre pour suspension injectable à libération prolongée se présente sous forme d'une poudre jaune dans un flacon de verre transparent. Votre médecin ou votre infirmier/ère la mettront en suspension qui vous sera injectée en utilisant le solvant du flacon qui devient une solution claire, incolore à légèrement jaune dans un flacon de verre transparent.

ZYPADHERA est composé d'une poudre et d'un solvant pour suspension injectable à libération prolongée. Une boîte contient un flacon de poudre pour suspension injectable à libération prolongée, un flacon de 3 mL de solvant, une seringue avec une aiguille sécurisée (capuchon protecteur) attachée de 19 gauges et de 38 mm et trois aiguilles sécurisées séparées : une aiguille de 19 gauges, 38 mm et deux de 19 gauges, 50 mm.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

CHEPLAPHARM REGISTRATION GMBH, WEILER STRAÙE 5E, 79540 LÖRRACH, ALLEMAGNE

Fabricant

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espagne.

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V., Neptunus 12, 8448 CN Heerenveen, Pays-Bas.

CHEPLAPHARM Registration GmbH, Weiler Straße 5e, 79540 Lörrach, Allemagne.

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 23-24, 17489 Greifswald, Allemagne.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}

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

INFORMATIONS DESTINEES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTE

CARTE D'INSTRUCTIONS POUR LA RECONSTITUTION ET L'ADMINISTRATION

ZYPADHERA, poudre d'olanzapine et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

UNIQUEMENT POUR INJECTION INTRAMUSCULAIRE PROFONDE DANS LE MUSCLE FESSIER (GLUTEAL). NE PAS ADMINISTRER PAR VOIE INTRAVEINEUSE OU SOUS-CUTANEE.

Reconstitution

ETAPE 1 : Préparation du matériel

Le conditionnement contient :

- Un flacon de ZYPADHERA poudre pour suspension injectable à libération prolongée
- Un flacon de solvant pour ZYPADHERA
- Une seringue hypodermique et une aiguille sécurisée (dispositif hypodermique)
- Une aiguille sécurisée hypodermique de 19 gauges et 38 mm
- Deux aiguilles sécurisées hypodermiques de 19 gauges et 50 mm
- Une notice d'information pour le patient
- Une carte d'instructions pour la reconstitution et l'administration (cette notice)
- Une notice d'instructions d'utilisation et d'informations de sécurité sur le dispositif hypodermique



Il est recommandé d'utiliser des gants car ZYPADHERA peut irriter la peau.

Reconstituer ZYPADHERA poudre pour suspension injectable à libération prolongée uniquement avec le solvant fourni dans le conditionnement en utilisant les techniques d'asepsie standards pour la reconstitution des produits à usage parentéral.

ETAPE 2 : Détermination du volume de solvant pour la reconstitution

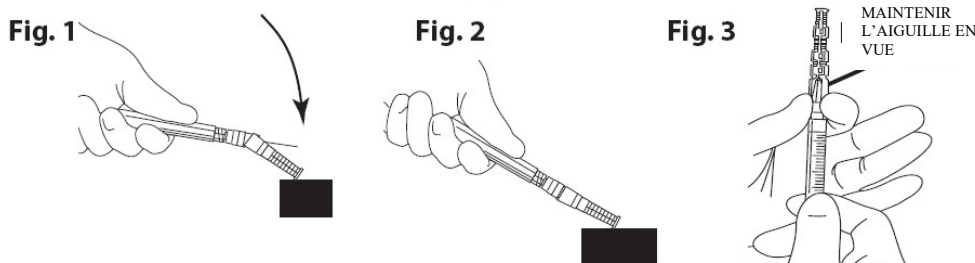
Ce tableau indique les quantités nécessaires de solvant pour reconstituer ZYPADHERA poudre pour suspension injectable à libération prolongée.

Dosage du flacon de ZYPADHERA (mg)	Volume de solvant à ajouter (mL)
210	1,3
300	1,8
405	2,3

Il est important de noter qu'il y a plus de solvant dans le flacon que nécessaire pour la reconstitution.

ETAPE 3 : Reconstitution de ZYPADHERA

1. Tapoter légèrement le flacon pour « aérer » la poudre.
2. Ouvrir la seringue hypodermique pré-emballée et l'aiguille avec le dispositif de protection de l'aiguille. Ouvrir la plaquette et enlever le dispositif. Fixez une seringue (si elle n'est pas déjà fixée) à la jonction du dispositif par un simple mouvement de rotation. Fixez fermement l'aiguille sur le dispositif en appuyant tout en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre, puis retirer le capuchon protecteur de l'aiguille. Le non respect de ces instructions peut entraîner des blessures avec l'aiguille.
3. Prélever dans la seringue le volume de solvant pré-déterminé (Etape 2).
4. Injecter ce volume de solvant dans le flacon de poudre.
5. Enlever l'air pour équilibrer la pression dans le flacon.
6. Retirer l'aiguille, en tenant le flacon vers le haut pour éviter toute perte de solvant.
7. Fixer le dispositif de sécurité de l'aiguille. Remettre à l'aiguille son capuchon protecteur en utilisant la même main que celle qui tient la seringue. Appuyer **DOUCEMENT** la protection contre une surface plane avec la même main. **UNE FOIS QUE LA PROTECTION EST ENFONCEE (Fig. 1), L'AIGUILLE EST FERMEMENT MAINTENUE DANS SON CAPUCHON PROTECTEUR. (Fig. 2).**
8. Vérifier visuellement que l'aiguille est entièrement engagée dans le capuchon protecteur. Ne retirer le dispositif de la seringue avec l'aiguille fixée que si cela est requis par une procédure médicale spécifique. Enlevez en saisissant le centre du dispositif de protection de l'aiguille avec le pouce et l'index, en gardant les doigts libres éloignés de l'extrémité du dispositif contenant la pointe de l'aiguille (Fig. 3).
- 9.



10. Taper le flacon de façon ferme et répétée sur une surface dure jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de poudre visible. Protéger la surface pour atténuer les impacts (voir figure A)



Figure A: Taper le flacon fermement pour mélanger

11. Vérifier visuellement le flacon pour rechercher des grumeaux. La poudre qui n'est pas en suspension apparaît jaune, les grumeaux secs accrochent au flacon. Il peut être nécessaire de taper à nouveau le flacon si des grumeaux persistent (voir figure B).



Pas de suspension: grumeaux visibles Suspension: pas de grumeaux

Figure B: Vérifier si de la poudre n'est pas en suspension et taper à nouveau si nécessaire.

12. Secouer vigoureusement le flacon jusqu'à ce que la suspension apparaisse homogène et conforme au niveau de la couleur et de la texture. Le produit en suspension devient jaune et opaque (voir figure C).



Figure C: Secouer vigoureusement le flacon

Si de la mousse apparaît, laisser reposer le flacon pour qu'elle disparaisse. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, il devra être secoué vigoureusement pour être remis en suspension. Après reconstitution, ZYPADHERA reste stable jusqu'à 24 h dans le flacon.

Administration

ETAPE 1 : Injection de ZYPADHERA

Ce tableau indique les volumes finaux de suspension de ZYPADHERA à injecter. La concentration de la suspension est de 150 mg / mL d'olanzapine.

Dose (mg)	Volume final à injecter (mL)
150	1,0
210	1,4
300	2,0
405	2,7

1. Choisir quelle aiguille doit être utilisée pour administrer l'injection au patient. L'aiguille de 50 mm est recommandée pour les patients obèses :
 - Si l'aiguille de 50 mm doit être utilisée pour l'injection, fixer l'aiguille sécurisée de 38 mm à la seringue pour prélever le volume de suspension nécessaire.
 - Si l'aiguille de 38 mm doit être utilisée pour l'injection, fixer l'aiguille sécurisée de 50 mm à la seringue pour prélever le volume de suspension nécessaire.
2. Prélever lentement le volume désiré. Un excédent de produit restera dans le flacon.
3. Fixer le dispositif de sécurité de l'aiguille et retirer l'aiguille de la seringue.
4. Fixer l'aiguille sécurisée de 50 mm ou de 38 mm sélectionnée sur la seringue avant l'injection. Une fois que la suspension a été aspirée du flacon, elle doit être injectée immédiatement.
5. Choisir et préparer un site d'injection dans le muscle fessier (glutéal). NE PAS INJECTER EN INTRAVEINEUSE OU EN SOUS-CUTANE.
6. Après insertion de l'aiguille, aspirer quelques secondes pour s'assurer qu'il n'y a pas de sang. Si du sang est prélevé dans la seringue, jeter la seringue et la dose préparée et recommencer la procédure de reconstitution et d'administration. L'injection doit être réalisée avec une pression constante et continue.
NE PAS MASSER LE SITE D'INJECTION.
7. Fixer le dispositif de sécurité de l'aiguille (fig. 1 et 2).

8. Jeter les flacons, la seringue, les aiguilles utilisées, l'aiguille supplémentaire et tout solvant inutilisé conformément aux procédures appropriées. Le flacon est à usage unique.