

**ZYPREXA® 10 mg, poudre pour solution injectable**  
**ZYPREXA® VELOTAB®, comprimés orodispersibles**  
**ZYPREXA®, comprimés enrobés**  
(olanzapine)

## FORMES ET PRESENTATIONS

### **ZYPREXA 10 mg, poudre pour solution injectable (IM) :**

Poudre pour solution injectable.  
Poudre lyophilisée jaune.

### **ZYPREXA VELOTAB 5 mg ou 10 mg, comprimés orodispersibles (oral) :**

Comprimé orodispersible. Lyophilisat oral jaune et rond, préparation à dissolution rapide, qui peut être placé dans la bouche ou alternativement être dissous dans de l'eau ou dans toute autre boisson adaptée avant administration.

### **ZYPREXA 5 mg, comprimés enrobés (oral) :**

Comprimés enrobés ronds et blancs, sur lesquels sont imprimés « LILLY » ainsi qu'un code d'identification numérique « 4115 ».

### **ZYPREXA 7,5 mg, comprimés enrobés (oral) :**

Comprimés enrobés ronds et blancs, sur lesquels sont imprimés « LILLY » ainsi qu'un code d'identification numérique « 4116 ».

### **ZYPREXA 10 mg, comprimés enrobés (oral) :**

Comprimés enrobés ronds et blancs, sur lesquels sont imprimés « LILLY » ainsi qu'un code d'identification numérique « 4117 ».

## COMPOSITION

### **ZYPREXA 10 mg, poudre pour solution injectable :**

Chaque flacon contient 10 mg d'olanzapine. Après reconstitution, chaque mL de la solution obtenue contient 5 mg d'olanzapine.

**Excipients :** Lactose monohydraté, acide tartrique (E334), acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

Excipient à effet notoire : chaque flacon contient 50 mg de lactose monohydraté.

### **ZYPREXA VELOTAB, comprimés orodispersibles :**

Chaque comprimé orodispersible contient 5 mg ou 10 mg d'olanzapine.

**Excipients :** Gélatine, mannitol (E421), aspartam (E951), parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219) et parahydroxybenzoate de propyle sodé (E217).

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé orodispersible contient :

- 5 mg : 0,60 mg d'aspartam (E951), 0,1125 mg de parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219) et 0,0375 mg de parahydroxybenzoate de propyle sodé (E217) ;
- 10 mg : 0,80 mg d'aspartam (E951), 0,15 mg de parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219) et 0,05 mg de parahydroxybenzoate de propyle sodé (E217).

### **ZYPREXA, comprimés enrobés :**

Chaque comprimé enrobé contient 5 mg, 7,5 mg ou 10 mg d'olanzapine.

**Excipients :** Noyau du comprimé : Lactose monohydraté, hypromellose, crospovidone, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. Enrobage du comprimé : Hypromellose, mélange de couleur blanche (hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, polysorbate 80), cire de carnauba, encre bleue indélébile (shellac, éthanol anhydre, alcool isopropylique, alcool butylique, propylène glycol, hydroxyde d'ammonium, indigotine (E132)).

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé enrobé contient :

- 5 mg : 156 mg de lactose monohydraté ;
- 7,5 mg : 234 mg de lactose monohydraté ;
- 10 mg : 312 mg de lactose monohydraté.

## **INDICATIONS**

### Adultes

**ZYPREXA IM** : ZYPREXA poudre pour solution injectable est indiqué pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant des épisodes maniaques, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. Le traitement par ZYPREXA poudre pour solution injectable doit être arrêté et remplacé par l'olanzapine orale dès que l'état clinique du patient le permet.

**ZYPREXA oral** : L'olanzapine est indiquée dans le traitement de la schizophrénie.

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

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

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

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### ZYPREXA IM

#### Adultes

Utiliser par voie intramusculaire. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

ZYPREXA poudre pour solution injectable est destinée seulement à une utilisation de courte durée, de 3 jours consécutifs maximum.

La dose maximale journalière d'olanzapine (incluant toutes les formes galéniques d'olanzapine) est de 20 mg.

La dose initiale recommandée d'olanzapine injectable est de 10 mg, administrée en une seule injection intramusculaire. Une dose plus faible (5 mg ou 7,5 mg) peut être administrée en fonction de l'état clinique du patient, et des médicaments déjà administrés en traitement d'entretien ou en traitement aigu (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Une seconde injection, 5-10 mg, peut être administrée 2 heures après la première en fonction de l'état clinique du patient.

Il ne faut pas administrer plus de trois injections d'olanzapine par 24 heures. La dose maximale de 20 mg par jour d'olanzapine (incluant toutes les formes galéniques) ne doit pas être dépassée.

ZYPREXA poudre pour solution injectable doit être reconstitué selon les recommandations de la rubrique « Précautions particulières d'élimination et manipulation ».

Pour plus d'informations sur la poursuite du traitement par olanzapine orale (5 à 20 mg par jour), se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de ZYPREXA comprimés enrobés ou de ZYPREXA VELOTAB comprimés orodispersibles.

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

La dose initiale recommandée chez les patients âgés (> 60 ans) est 2,5-5 mg. En fonction de l'état clinique du patient (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), une seconde injection, 2,5-5 mg, peut être administrée 2 heures après la première injection. Pas plus de 3 injections

ne doivent être administrées par 24 heures et la dose maximale de 20 mg par jour d'olanzapine (incluant toutes les formulations) ne doit pas être dépassée.

#### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant. ZYPREXA poudre pour solution injectable ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent suite à un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.

### **ZYPREXA oral**

#### Adultes

Schizophrénie : La dose initiale recommandée d'olanzapine est de 10 mg par jour.

Episode maniaque : La dose initiale est de 15 mg par jour en une seule prise en monothérapie ou 10 mg par jour en association (voir rubrique « Pharmacodynamie »).

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

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

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

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

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

Une dose initiale plus faible (5 mg par jour) n'est pas indiquée de façon systématique mais doit être envisagée chez les patients âgés de 65 ans et plus lorsque des facteurs cliniques le justifient (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

##### *Population pédiatrique*

L'utilisation de l'olanzapine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée du fait du manque de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité. Une prise de poids, des anomalies lipidiques et des taux de prolactine ont été rapportées avec une ampleur plus élevée dans les études à court terme chez les patients adolescents comparativement aux études chez les patients adultes (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « Effets Indésirables », « Pharmacodynamie » et « Pharmacocinétique »).

## **ZYPREXA toutes formes**

### **Populations particulières**

#### *Insuffisance rénale et/ou hépatique*

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

#### *Fumeurs*

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

L'existence de plus d'un facteur pouvant ralentir le métabolisme (sexe féminin, sujet âgé, non-fumeur), peut justifier une réduction de la dose initiale.

**ZYPREXA IM** : Les injections supplémentaires, lorsqu'elles sont indiquées, seront faites avec précaution chez ces patients.

**ZYPREXA oral** : Lorsqu'elle est indiquée, l'augmentation posologique sera faite avec précaution chez ces patients.

**ZYPREXA VELOTAB** : Si une progression posologique de 2,5 mg est nécessaire, les comprimés enrobés de ZYPREXA doivent être utilisés.

(Voir rubriques « Interactions Médicamenteuses » et « Pharmacocinétique »).

CTJ ZYPREXA oral : de 0,57 €(5 mg/jour) à 3,40 €(20 mg/jour).

## **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition ».

Patients présentant un risque connu de glaucome à angle fermé.

## **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

### **ZYPREXA IM :**

L'efficacité de l'olanzapine IM n'a pas été établie chez les patients agités ou présentant des troubles du comportement associés à des états autres que la schizophrénie ou les épisodes maniaques.

#### Pathologies instables

L'olanzapine IM ne doit pas être administrée aux patients atteints de pathologies instables, telles qu'infarctus aigu du myocarde, angor instable, hypotension sévère et/ou bradycardie, maladie du sinus, ainsi qu'aux patients ayant subi une chirurgie cardiaque. S'il est impossible de déterminer les antécédents concernant ces pathologies instables chez le patient, les risques et bénéfices de l'olanzapine IM doivent être évalués par rapport aux autres traitements alternatifs.

#### Utilisation simultanée de benzodiazépines et autres produits

Il est nécessaire d'être particulièrement prudent avec les patients qui ont reçu un traitement par d'autres médicaments ayant des propriétés hémodynamiques similaires à celles de l'olanzapine intramusculaire incluant d'autres antipsychotiques (oraux et/ou IM) et les benzodiazépines (voir rubrique « Interactions Médicamenteuses »). Des cas d'hypotension, de bradycardie, de dépression respiratoire et de décès ont été très rarement associés (<0,01%) au traitement par l'olanzapine IM, notamment chez des patients ayant reçu des benzodiazépines et/ou d'autres antipsychotiques (voir rubrique « Effets indésirables »).

L'injection simultanée d'olanzapine intramusculaire et de benzodiazépine parentérale est déconseillée en raison de la survenue potentielle d'une sédation excessive, d'une dépression cardio-respiratoire et dans de très rares cas, d'un décès (voir rubriques « Interactions Médicamenteuses » et « Incompatibilités »). Si un traitement par une benzodiazépine parentérale s'avère nécessaire, celui-ci doit être administré au minimum une heure après l'injection d'olanzapine IM. Si le patient a reçu une benzodiazépine parentérale, l'administration d'olanzapine IM ne doit être envisagée qu'après avoir soigneusement évalué son état clinique. Le patient devra être étroitement surveillé afin de dépister une sédation excessive et une dépression cardio-respiratoire.

#### Hypotension

Il est extrêmement important que les patients recevant de l'olanzapine intramusculaire fassent l'objet d'une surveillance étroite, afin de vérifier toute apparition d'hypotension, y compris l'hypotension orthostatique, de bradyarythmie et/ou d'hypoventilation, notamment dans les 4 premières heures après l'injection. Une surveillance étroite doit être poursuivie après cette période si l'état clinique le nécessite. La pression artérielle, le pouls, la fréquence respiratoire et le niveau de conscience doivent être surveillés régulièrement et un traitement curatif doit être mis en route, si nécessaire. Les patients doivent rester en décubitus, s'ils ont des vertiges ou sont somnolents après une injection, jusqu'à ce que l'examen indique qu'ils ne présentent pas d'hypotension, y compris l'hypotension orthostatique, de bradyarythmie et/ou d'hypoventilation.

La tolérance et l'efficacité de l'olanzapine IM n'ont pas été étudiées chez les patients alcooliques ou toxicomanes (voir rubrique « Interactions Médicamenteuses »).

#### Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Sodium

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

#### **ZYPREXA oral :**

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

#### 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 « Effets Indésirables » et « Pharmacodynamie »).

#### **ZYPREXA VELOTAB :**

##### Aspartam

Ce médicament contient jusqu'à 1,6 mg d'aspartam par comprimé.

L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

#### Parahydroxybenzoate de méthyle sodé et parahydroxybenzoate de propyle sodé

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodé et du parahydroxybenzoate de propyle sodé, qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

#### Sodium

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

### **ZYPREXA comprimés enrobés :**

#### **Lactose**

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### **ZYPREXA toutes formes :**

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

L'utilisation de l'olanzapine chez les patients présentant une démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou troubles du comportement est déconseillée du fait d'une augmentation du risque de mortalité et d'accidents vasculaires cérébraux. Au cours d'essais cliniques contrôlés versus placebo (durée de 6 à 12 semaines), réalisés chez des patients âgés (âge moyen 78 ans) souffrant de démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou de troubles du comportement, l'incidence des décès dans le groupe olanzapine a été deux fois plus importante que celle observée dans le groupe placebo (3,5 % versus 1,5 % respectivement). L'incidence plus élevée de décès n'a pas été corrélée à la dose d'olanzapine (dose moyenne quotidienne de 4,4 mg) ou à la durée de traitement. Dans cette population de patients, un âge supérieur à 65 ans, une dysphagie, une sédation, une malnutrition et une déshydratation, une pathologie pulmonaire (telle qu'une pneumopathie avec ou sans inhalation) ou une utilisation concomitante de benzodiazépines peuvent être des facteurs prédisposant à une augmentation du risque de mortalité. Néanmoins, indépendamment de ces facteurs de risque, l'incidence de mortalité a été supérieure dans le groupe olanzapine (comparativement au placebo).

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

#### **Maladie de Parkinson**

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

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

Le Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques. De rares cas rapportés comme Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) ont également été notifiés sous olanzapine. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neuro-végétative (instabilité du pouls et de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels qu'élévation des CPK, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicée 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 « Effets indésirables »). Dans certains cas, une prise de poids antérieure, qui pourrait être un facteur prédisposant a été rapportée. Une surveillance clinique appropriée est souhaitable conformément aux recommandations en vigueur sur les antipsychotiques, par exemple mesurer la glycémie au début du traitement par olanzapine, 12 semaines après l'instauration du traitement puis tous les ans. Les patients traités par des médicaments antipsychotiques, incluant ZYPREXA et ZYPREXA VELOTAB, 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 « Effets indésirables »). 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 ZYPREXA et ZYPREXA VELOTAB, 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 par voie orale. Cependant, l'expérience clinique de l'olanzapine étant limitée chez les patients ayant une pathologie associée, la prudence est recommandée lors de sa prescription chez des patients présentant des symptômes d'hypertrophie prostatique, d'iléus paralytique ou de tout autre pathologie en rapport avec le système cholinergique.

### Fonction hépatique

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

### Neutropénie

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

### Arrêt du traitement

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

### Intervalle QT

Au cours des essais cliniques, un allongement du QTc cliniquement significatif (QT corrigé selon la formule de Fridericia [QTcF]  $\geq$  500 millisecondes [msec] à n'importe quel moment après l'inclusion chez les patients ayant à l'inclusion un QTcF  $<$  500 msec) a été rapporté de manière peu fréquente (0,1 % à 1 %) chez les patients traités par olanzapine, sans différence significative par rapport au placebo quant aux événements cardiaques associés. Dans les études cliniques réalisées avec ZYPREXA poudre pour solution injectable, l'olanzapine n'a pas été associée à un allongement persistant des intervalles QT absolus ou 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 prolongée) doit être identifié et des mesures préventives mises en œuvre.

### Activité générale sur le système nerveux central

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

### Convulsions

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

### Dyskinésie tardive

Dans les études comparatives avec olanzapine par voie orale 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 par voie orale. 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.

## **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

### **ZYPREXA 10 mg IM :**

L'olanzapine IM n'a pas été étudiée chez les patients alcooliques ou toxicomanes (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Il faut être prudent avec les patients qui consomment de l'alcool ou qui sont traités par des médicaments susceptibles d'induire une hypotension, une bradycardie, une dépression respiratoire ou du système nerveux central (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

#### Interactions potentielles après injection intramusculaire

Dans une étude à dose unique avec olanzapine 5 mg, administré par voie intramusculaire 1 heure avant lorazépam 2 mg intramusculaire (métabolisé par glucuronidation), la pharmacocinétique des deux médicaments était inchangée. Toutefois, la somnolence observée lors de l'association était augmentée par rapport à celle observée avec chacun des médicaments pris séparément. L'injection simultanée d'olanzapine et de benzodiazépine parentérale n'est pas recommandée (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Incompatibilités »).

### **ZYPREXA oral**

#### 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.

### **ZYPREXA toutes formes :**

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

#### Interactions potentielles ayant un effet sur l'olanzapine

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

#### Induction du CYP1A2

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

#### Inhibition du CYP1A2

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

#### Diminution de la biodisponibilité

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

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

#### Effets potentiels de l'olanzapine sur les autres médicaments

L'olanzapine peut antagoniser les effets directs et indirects des agonistes dopaminergiques (voir rubrique « Incompatibilités » pour ZYPREXA IM).

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

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

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

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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

#### 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

## **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

#### Grossesse

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

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

#### Allaitement

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

#### Fertilité

Les effets sur la fertilité ne sont pas connus (voir les informations précliniques mentionnées à la rubrique « Données de sécurité préclinique »).

## **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A 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.

## **EFFETS INDESIRABLES**

### **ZYPREXA IM :**

#### Résumé du profil de sécurité

Au cours des essais cliniques, la somnolence a été un effet indésirable fréquemment associé ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) à l'utilisation de l'olanzapine IM.

Au cours des notifications spontanées recueillies après la commercialisation, des cas de dépression respiratoire, d'hypotension ou de bradycardie et de décès ont été très rarement associés au traitement par l'olanzapine IM, le plus souvent chez des patients ayant reçu des benzodiazépines et/ou d'autres antipsychotiques ou chez des patients traités au-delà des doses journalières recommandées d'olanzapine (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions Médicamenteuses »).

Le tableau suivant a été établi à partir du recueil des événements indésirables et des examens de laboratoire réalisés au cours des essais cliniques menés avec ZYPREXA poudre pour solution injectable.

<b>Affections cardiaques</b> <i>Fréquent</i> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) : Bradycardie avec ou sans hypotension ou syncope, tachycardie. <i>Peu fréquent</i> ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) : Arrêt sinusal.
<b>Affections vasculaires</b> <i>Fréquent</i> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) : Hypotension orthostatique, hypotension.
<b>Affections respiratoires</b> <i>Peu fréquent</i> ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ ) : Hypoventilation.
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> <i>Fréquent</i> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) : Gêne au point d'injection.

Les effets indésirables listés ci-dessous ont été observés après administration orale et injection intramusculaire à libération prolongée d'olanzapine, mais peuvent également survenir lors de l'administration de ZYPREXA poudre pour solution injectable.

### **ZYPREXA toutes formes :**

#### Résumé du profil de sécurité

##### *Adultes*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 1\%$  des patients) au cours des essais cliniques ont été : somnolence, prise de poids, éosinophilie, augmentation des taux de prolactine, de cholestérol, de la glycémie et de la triglycémie (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), glucosurie, augmentation de l'appétit, sensation vertigineuse, akathisie, parkinsonisme, leucopénie, neutropénie (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), dyskinésie, hypotension orthostatique, effets anticholinergiques, élévations transitoires asymptomatiques des aminotransférases (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
	Eosinophilie Leucopénie <sup>10</sup> Neutropénie <sup>10</sup>		Thrombopénie <sup>11</sup>	
<b>Affections du système immunitaire</b>				
		Hypersensibilité <sup>11</sup>		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Prise de poids <sup>1</sup>	Augmentation de la cholestérolémie <sup>2,3</sup> Augmentation de la glycémie <sup>4</sup> Augmentation de la triglycéridémie <sup>2,5</sup> Glucosurie Augmentation de l'appétit	Survenue ou exacerbation d'un diabète, associée parfois à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») <sup>11</sup>	Hypothermie <sup>12</sup>	
<b>Affections du système nerveux</b>				
Somnolence	Vertiges Akathisie <sup>6</sup> Parkinsonisme <sup>6</sup> Dyskinésie <sup>6</sup>	Convulsions avec, dans la plupart des cas, des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions rapportés <sup>11</sup> Dystonie (incluant des crises oculogyres) <sup>11</sup> Dyskinésie tardive <sup>11</sup> Amnésie <sup>9</sup> Dysarthrie Bégaiement <sup>11, 13</sup> Syndrome des jambes sans repos <sup>11</sup>	Syndrome Malin des Neuroleptiques (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») <sup>12</sup> Symptômes à l'arrêt du traitement <sup>7, 12</sup>	

<b>Affections cardiaques</b>				
		Bradycardie Allongement du QTc (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)	Tachycardie/ fibrillation ventriculaire Mort subite (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») <sup>11</sup>	
<b>Affections vasculaires</b>				
Hypotension orthostatique <sup>10</sup>		Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
	Effets anticholinergiques légers et transitoires tels que constipation et bouche sèche	Distension abdominale <sup>9</sup> Hypersécrétion salivaire <sup>11</sup>	Pancréatite <sup>11</sup>	
<b>Affections hépatobiliaires</b>				
	Elévations transitoires et asymptomatiques des aminotransférases (ASAT, ALAT), particulièrement en début de traitement (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)		Hépatite (comprenant des atteintes hépatiques cytolytiques, cholestatiques ou mixtes) <sup>11</sup>	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
	Rash	Réaction de photosensibilité Alopécie		Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>				
	Arthralgie <sup>9</sup>		Rhabdomyolyse <sup>11</sup>	

<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				
		Incontinence urinaire Rétention urinaire Retard à la miction <sup>11</sup>		
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>				
				Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né (voir section « Fertilité, grossesse et allaitement »)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>				
	Dysfonction érectile chez les hommes Diminution de la libido chez les hommes et les femmes	Aménorrhée Tension mammaire Galactorrhée chez les femmes Gynécomastie/ tension mammaire chez les hommes	Priapisme <sup>12</sup>	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
	Asthénie Fatigue Oedème Fièvre <sup>10</sup>			
<b>Investigations</b>				
Augmentation de la prolactinémie <sup>8</sup>	Phosphatase alcaline sanguine augmentée <sup>10</sup> Créatine phosphokinase sanguine augmentée <sup>11</sup> Gamma-glutamyltransférase augmentée <sup>10</sup> Uricémie augmentée <sup>10</sup>	Augmentation de la bilirubine totale		

<sup>1</sup>Une prise de poids cliniquement significative a été observée dans toutes les catégories d'Indice de Masse Corporelle (IMC) de départ. Après un traitement de courte durée (durée médiane de 47 jours), une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % par rapport au poids initial a été très fréquente (22,2 %), 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).

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

<sup>3</sup>Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement (< 5,17 mmol/L) qui sont devenus élevés (≥ 6,2 mmol/L). Une augmentation des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur limite

au début du traitement ( $\geq 5,17 - < 6,2$  mmol/L) à des valeurs élevées ( $\geq 6,2$  mmol/L) a été très fréquente.

<sup>4</sup>Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement ( $< 5,56$  mmol/L) qui sont devenus élevés ( $\geq 7$  mmol/L). Une augmentation des taux de glucose à jeun ayant une valeur limite au début du traitement ( $\geq 5,56 - < 7$  mmol/L) à des valeurs élevées ( $\geq 7$  mmol/L) a été très fréquente.

<sup>5</sup>Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement ( $< 1,69$  mmol/L) qui sont devenus élevés ( $\geq 2,26$  mmol/L). Une augmentation des taux de triglycérides à jeun ayant une valeur limite au début du traitement ( $\geq 1,69 - < 2,26$  mmol/L) à des valeurs élevées ( $\geq 2,26$  mmol/L) a été très fréquente.

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

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

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

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

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

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

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

<sup>13</sup>Effets indésirables listés et observés suite à l'administration d'olanzapine par voie orale et par voie intramusculaire à longue durée d'action, qui pourraient aussi survenir suite à l'administration d'olanzapine par voie intramusculaire à action rapide.

#### Utilisation prolongée (au moins 48 semaines)

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

#### Informations complémentaires 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### ZYPREXA oral

##### Population pédiatrique

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

Le tableau suivant résume les effets indésirables rapportés avec une fréquence plus importante chez les patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans) que chez les patients adultes ou les effets indésirables uniquement observés lors des essais cliniques de courte durée réalisés chez les patients adolescents. Une prise de poids cliniquement significative ( $\geq 7\%$ ) surviendrait plus fréquemment chez les adolescents comparés à des patients adultes avec une exposition comparable. L'amplitude de la prise de poids et la proportion des patients adolescents qui ont eu une augmentation du poids cliniquement significative ont été plus importantes lors d'une exposition prolongée (au moins 24 semaines) que lors d'une exposition de courte durée.

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

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

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>
<i>Très fréquent</i> : Prise de poids <sup>13</sup> , augmentation de la triglycéridémie <sup>14</sup> , augmentation de l'appétit.
<i>Fréquent</i> : Augmentation de la cholestérolémie <sup>15</sup> .
<b>Affections du système nerveux</b>
<i>Très fréquent</i> : Sédation (dont hypersomnie, léthargie, somnolence).
<b>Affections gastro-intestinales</b>
<i>Fréquent</i> : Bouche sèche.

**Affections hépatobiliaires**

*Très fréquent* : Elévations des aminotransférases (ASAT, ALAT ; voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

**Investigations**

*Très fréquent* : Diminution de la bilirubine totale, augmentation de la Gamma Glutamyl Transférase, augmentation de la prolactinémie <sup>16</sup>.

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

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

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

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

**SURDOSAGE****Signes et symptômes**

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

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

**Conduite à tenir**

Il n'y a pas d'antidote spécifique de l'olanzapine.

**ZYPREXA oral**

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

**ZYPREXA toutes formes**

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.

## PHARMACODYNAMIE

### ZYPREXA toutes formes :

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<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub> ; dopaminergiques D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> ; muscariniques cholinergiques M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> ;  $\alpha_1$  adrénergiques et histaminiques H<sub>1</sub>. 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-HT<sub>2</sub> que pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>, et une plus grande activité *in vivo* sur les modèles 5-HT<sub>2</sub>, par rapport aux modèles D<sub>2</sub>. Il a été démontré par des études électrophysiologiques que l'olanzapine réduit de façon sélective la transmission au niveau des neurones dopaminergiques du système mésolimbique (A10) alors que l'effet observé sur le système striatal (A9) impliqué dans l'activité motrice est limité. L'olanzapine réduit la réponse d'évitement conditionné, test qui peut indiquer une activité antipsychotique, à des doses inférieures à celles responsables d'induction de catalepsie, effet qui peut indiquer la survenue d'effets indésirables moteurs. Contrairement à d'autres agents antipsychotiques, l'olanzapine augmente la réponse à un test "d'anxiolyse".

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

### Efficacité clinique

Dans les deux études versus placebo et dans deux études sur trois réalisées versus produits de référence utilisant l'olanzapine par voie orale chez 2 900 patients schizophrènes présentant à la fois une symptomatologie positive et négative, l'olanzapine a été associée à une amélioration de la symptomatologie positive et négative statistiquement plus importante que celles observées sous placebo ou sous produits de référence.

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

Chez les patients présentant un épisode maniaque ou mixte dans le cadre de troubles bipolaires, l'olanzapine orale a montré une efficacité supérieure à celle du placebo et du valproate monosodique sur la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. L'olanzapine orale a également montré des résultats d'efficacité comparables à l'halopéridol en termes de proportion de patients en rémission des

symptômes maniaques et dépressifs à 6 et 12 semaines. Dans une étude chez des patients traités par le lithium ou le valproate depuis au moins deux semaines, l'introduction de 10 mg d'olanzapine orale (en association avec le lithium ou le valproate), a entraîné après 6 semaines, une réduction des symptômes maniaques supérieure à celle observée chez les patients traités par le lithium ou le valproate en monothérapie.

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

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

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

### **ZYPREXA oral**

#### **Population pédiatrique**

Les données comparatives d'efficacité chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) sont limitées à des études à court terme dans la schizophrénie (6 semaines) et la manie associée à des troubles bipolaires de type I (3 semaines), impliquant moins de 200 adolescents. L'olanzapine a été utilisée à une dose flexible démarrant à 2,5 mg et allant jusqu'à 20 mg par jour. Durant le traitement par l'olanzapine, les adolescents ont pris de manière significative plus de poids comparativement aux adultes. L'ampleur des modifications des taux à jeun de cholestérol total, de triglycérides, de cholestérol LDL et de prolactine (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets Indésirables ») 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets Indésirables »). Les informations sur la sécurité d'emploi à long terme sont principalement limitées à des données non-contrôlées en ouvert.

### **PHARMACOCINETIQUE**

#### **ZYPREXA IM**

Dans une étude pharmacocinétique chez les volontaires sains, une dose de 5 mg de ZYPREXA poudre pour solution injectable a donné une concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) approximativement 5 fois supérieure à celle observée avec la même dose d'olanzapine par voie orale. La  $C_{max}$  est obtenue plus rapidement par voie intramusculaire que par voie orale (15 à 45 minutes versus 5 à 8 heures). Comme par voie orale, la  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe (ASC) après injection intramusculaire sont directement proportionnelles à la dose administrée. Pour la même dose d'olanzapine administrée par voie intramusculaire et orale, l'ASC, la demi-vie, la clairance et le volume de distribution sont similaires. Les profils métaboliques après administration orale et intramusculaire sont similaires.

## **ZYPREXA oral**

Le comprimé orodispersible d'olanzapine est bioéquivalent aux comprimés enrobés d'olanzapine, avec un taux et un niveau d'absorption similaires. Les comprimés orodispersibles d'olanzapine peuvent être utilisés comme une alternative aux comprimés enrobés.

### **Absorption**

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

### **Population pédiatrique**

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

## **ZYPREXA IM :**

Des données complémentaires après administration orale d'olanzapine sont décrites ci-dessous.

## **ZYPREXA toutes formes :**

### **Distribution**

Le taux de fixation de l'olanzapine aux protéines plasmatiques est d'environ 93 %, pour une fourchette de concentration allant d'environ 7 à 1000 ng/mL. L'olanzapine se lie essentiellement à l'albumine et à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide.

### **Biotransformation**

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

L'activité pharmacologique principale est due à la molécule mère, l'olanzapine.

### **Élimination**

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

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

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

### **Insuffisance rénale**

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 10 mL/min), par rapport aux sujets sains recevant l'olanzapine par voie orale, ni la demi-vie d'élimination moyenne (37,7 vs

32,4 heures), ni la clairance (21,2 vs 25,0 L/heure) ne sont significativement différentes. Toutefois, des études du bilan de masse ont montré qu'environ 57 % d'une dose d'olanzapine marquée par un isotope radioactif ont été excrétés dans les urines, principalement sous forme de métabolites.

#### Insuffisance hépatique

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

#### Tabagisme

Chez les sujets non fumeurs par rapport aux fumeurs (hommes et femmes) recevant l'olanzapine par voie orale ou intramusculaire, la demi-vie d'élimination est prolongée (38,6 vs 30,4 heures) et la clairance est réduite (18,6 vs 27,7 L/heure).

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

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

## **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE**

#### 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.

## **INCOMPATIBILITES**

### **ZYPREXA IM :**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique « Précautions particulières d'élimination et manipulation ».

L'olanzapine injectable ne doit pas être mélangée dans une même seringue avec le diazépam injectable en raison de l'apparition d'un précipité lorsque ces produits sont mélangés.

Le lorazépam injectable ne doit pas être utilisé pour reconstituer l'olanzapine injectable car cette association ralentit le temps de reconstitution.

L'olanzapine injectable ne doit pas être mélangée dans une même seringue avec l'halopéridol injectable en raison d'une diminution du pH qui dégrade l'olanzapine.

## **DUREE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**ZYPREXA IM :** A conserver à une température ne dépassant pas +25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Solution (après reconstitution) : 1 heure. Ne pas congeler.

**ZYPREXA oral :** A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ZYPREXA IM :** flacon de 5 mL en verre de Type I.

**ZYPREXA oral :** plaquettes thermoformées d'aluminium.

## PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION

### **ZYPREXA 10 mg IM :**

Reconstituer ZYPREXA uniquement avec de l'eau pour préparation injectable en utilisant les techniques aseptiques standards pour la reconstitution des produits à usage parentéral. N'utiliser aucune autre solution pour la reconstitution (voir rubrique « Incompatibilités »).

1. Prélever 2,1 mL d'eau pour préparation injectable grâce à une seringue stérile. Injecter dans un flacon de ZYPREXA.
2. Faire tourner le flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous, donnant une solution de couleur jaune. Le flacon contient 11,0 mg d'olanzapine en solution à 5 mg/mL (1 mg d'olanzapine est retenu dans le flacon et la seringue, permettant ainsi l'administration de 10 mg d'olanzapine).
3. Le tableau suivant donne les volumes d'injection pour les différentes doses d'olanzapine :

Dose (mg)	Volume d'injection (mL)
10	2,0
7,5	1,5
5	1,0
2,5	0,5

4. Administrer la solution par voie intramusculaire. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
5. Jeter la seringue et la solution inutilisée conformément aux procédures appropriées.
6. Utiliser immédiatement la solution dans l'heure qui suit sa reconstitution.

Avant d'être administrés, les produits pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence éventuelle de particules.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

### LISTE I.

### INFORMATIONS ADMINISTRATIVES / PRISE EN CHARGE

**ZYPREXA® 10 mg, poudre pour solution injectable** - Boîte de 1 flacon :

EU/1/96/022/016 : Poudre pour solution injectable - CIP 34009 **357 549 7 4** - code UCD : 3400892363592 - Agréé Collect. Disponible dans les seules pharmacies hospitalières.

**ZYPREXA® VELOTAB®, comprimés orodispersibles** - Boîte de 28 :

EU/1/99/125/001 : 5 mg - CIP 34009 **354 542 1 8** - code UCD : 3400892363424 - Prix : 23,83 € - Remb. Séc. Soc. 65 % et Agréé Collect.

EU/1/99/125/002 : 10 mg - CIP 34009 **354 543 8 6** - code UCD : 3400892363073 - Non Remb. Séc. Soc et non agréé Collect.

**ZYPREXA®, comprimés enrobés** - Boîte de 28 :

EU/1/96/022/004 : 5 mg - CIP 34009 **342 377 0 6** - code UCD : 3400891938227 - Prix : 23,83 € - Remb. Séc. Soc. 65 % et Agréé Collect.

EU/1/96/022/011 : 7,5 mg - CIP 34009 **355 371 6 4** - code UCD : 3400891938395 - Prix : 15,91 € - Remb. Séc. Soc. 65 % et Agréé Collect.

EU/1/96/022/009 : 10 mg - CIP 34009 **342 380 1 7** - code UCD : 3400891938166 - Non Remb. Séc. Soc et non agréé Collect.

**Date de dernière révision :** 19 novembre 2020.

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

**LILLY FRANCE**

24 boulevard Vital Bouhot

CS 50004

92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX

Tél : 01.55.49.34.34

**Information médicale et Pharmacovigilance :**

N° vert : 0.800.00.36.36 ou Tél. 01.55.49.32.51

Fax : 01.55.49.33.07

Société par Actions Simplifiée au capital de 375 713 701 €- 609 849 153 R.C.S. Nanterre.

ZYPREXA \_IM\_VELOTAB\_CP \_ML\_version1-février2021