

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olanzapine AB 2,5 mg comprimés
Olanzapine AB 5 mg comprimés
Olanzapine AB 7,5 mg comprimés
Olanzapine AB 10 mg comprimés
Olanzapine AB 15 mg comprimés
Olanzapine AB 20 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg d'olanzapine.

Excipients à effet notoire :

Un comprimé de 2,5 mg contient 45,25 mg de lactose monohydrate.
Un comprimé de 5 mg contient 90,50 mg de lactose monohydrate.
Un comprimé de 7,5 mg contient 135,75 mg de lactose monohydrate.
Un comprimé de 10 mg contient 181,00 mg de lactose monohydrate.
Un comprimé de 15 mg contient 271,50 mg de lactose monohydrate.
Un comprimé de 20 mg contient 362,00 mg de lactose monohydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés de 2,5 mg olanzapine :

Comprimé non-enrobé rond, biconvexe, de couleur jaune, d'un diamètre de 5,2 mm, portant la mention « C » sur une face et « 45 » de l'autre face.

Comprimés de 5 mg olanzapine :

Comprimé non-enrobé rond, biconvexe, de couleur jaune, d'un diamètre de 6,5 mm, portant la mention « C » sur une face et « 46 » de l'autre face.

Comprimés de 7,5 mg olanzapine:

Comprimé non-enrobé rond, biconvexe, de couleur jaune, d'un diamètre de 7,5 mm, portant la mention « C » sur une face et « 47 » de l'autre face.

Comprimés de 10 mg olanzapine:

Comprimé non-enrobé rond, biconvexe, de couleur jaune, d'un diamètre de 8,0 mm, portant la mention « C » sur une face et « 48 » de l'autre face.

Comprimé de 15 mg olanzapine :

Comprimé non-enrobé rond, biconvexe, de couleur jaune, d'un diamètre de 9,0 mm, portant la mention « C » sur une face et « 49 » de l'autre face.

Comprimé de 20 mg olanzapine :

Comprimé non-enrobé rond, biconvexe, de couleur jaune, d'un diamètre de 10,5 mm, portant la mention « C » sur une face et « 50 » de l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

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

Chez les patients ayant présenté une réponse au traitement initial, l'olanzapine est efficace pour maintenir l'amélioration clinique durant la thérapie d'entretien.

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

Chez les patients dont les épisodes maniaques ont répondu au traitement par olanzapine, l'olanzapine est indiquée pour prévenir les récurrences chez les patients atteints d'un trouble bipolaire (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

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

Episode maniaque : La dose initiale est de 15 mg par jour sous forme d'une dose unique en monothérapie, ou de 10 mg par jour en association (voir rubrique 5.1).

Prévention des récurrences en cas de trouble bipolaire : La dose initiale recommandée est de 10 mg/jour. Afin de prévenir les récurrences chez les patients traités par olanzapine en raison d'un épisode maniaque, il faut poursuivre la thérapie à la même posologie. En cas de survenue d'un nouvel épisode maniaque, mixte ou dépressif, il faut poursuivre le traitement par olanzapine (avec optimisation de la dose si nécessaire), en complément d'une thérapie pour traiter les symptômes de l'humeur si cela s'avère cliniquement indiqué.

Lors du traitement de la schizophrénie ou de l'épisode maniaque et en prévention des récurrences d'un trouble bipolaire, on peut ensuite ajuster la posologie quotidienne sur base de l'état clinique individuel. Cette posologie est de l'ordre de 5 à 20 mg/jour. Il n'est conseillé d'augmenter la dose au-delà de la posologie initiale recommandée qu'après avoir effectué une réévaluation clinique adéquate et, dans ce cas, il faut généralement respecter des intervalles de minimum 24 heures. L'olanzapine peut être administrée pendant ou en dehors des repas, la prise de nourriture n'ayant pas d'incidence sur l'absorption. Il convient de diminuer progressivement les doses lors de l'arrêt de l'olanzapine.

Populations particulières

Patients âgés

En routine, une dose initiale plus faible (5 mg/jour) n'est pas indiquée mais il faut l'envisager chez les patients de plus de 65 ans lorsque les facteurs cliniques le justifient (voir également rubrique 4.4).

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Une dose initiale plus faible (5 mg) doit être envisagée chez de tels patients. En cas d'insuffisance hépatique modérée (cirrhose, classe A ou B de Child-Pugh), il faut administrer une dose initiale de 5 mg et ne l'augmenter qu'avec prudence.

Fumeurs

En routine, la dose initiale et l'intervalle posologique ne sont pas nécessairement différents chez les fumeurs et chez les non-fumeurs. Le métabolisme de l'olanzapine peut être stimulé par le tabagisme. Une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la dose d'olanzapine peut être envisagée si cela s'avère nécessaire (voir rubrique 4.5).

Lorsque plus d'un facteur est présent qui pourrait entraîner un ralentissement du métabolisme (sexe féminin, âge gériatrique, non-fumeur), il faudrait envisager de diminuer la dose initiale. L'escalade de dose, lorsqu'elle est indiquée, doit être conservatrice chez ces patients. (Voir sections 4.5 et 5.2)

Population pédiatrique

L'olanzapine ne doit pas être utilisée chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité. Une prise de poids et des altérations des lipides et de la prolactine plus importants ont été rapportés dans les études à court terme portant sur des patients adolescents que dans les études menées chez des patients adultes (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (l'olanzapine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients ayant un risque connu de glaucome à angle fermé.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Durant le traitement antipsychotique, il est possible que l'état clinique du patient ne s'améliore qu'après quelques jours ou quelques semaines. Il convient donc de suivre étroitement les patients durant cette période.

Démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou troubles du comportement L'utilisation d'olanzapine n'est pas un médicament recommandé chez les patients ayant une démence et/ou des troubles du comportement, en raison d'une mortalité accrue et d'un risque d'accident vasculaire cérébral. Lors d'études cliniques contrôlées par placebo (d'une durée de 6 à 12 semaines) réalisées chez des patients âgés (âge moyen de 78 ans) atteints d'une psychose liée à une démence et/ou de troubles du comportement, l'incidence de décès était multipliée par deux chez les patients traités par olanzapine, par rapport aux patients recevant le placebo (respectivement 3,5% et 1,5%). L'incidence plus élevée de décès ne dépendait ni de la dose d'olanzapine (dose quotidienne moyenne de 4,4 mg) ni de la durée du traitement. Les facteurs de risque pouvant prédisposer cette population de patients à une mortalité accrue sont l'âge >65 ans, la dysphagie, la sédation, la malnutrition et la déshydratation, les affections pulmonaires (par ex. pneumonie, avec ou sans aspiration) ou l'utilisation concomitante de benzodiazépines. Néanmoins, indépendamment de ces facteurs de risque, l'incidence de décès était plus élevée chez les patients traités par olanzapine que chez les patients recevant le placebo.

Au cours de ces mêmes études cliniques, on a rapporté des incidents vasculaires cérébraux (IVC, par ex. accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), dont certains étaient d'issue fatale. La fréquence des IVC était multipliée par 3 chez les patients traités par olanzapine, par rapport aux patients recevant le placebo (respectivement 1,3% et 0,4%). Qu'ils soient traités par olanzapine ou par placebo, tous les patients atteints d'un incident vasculaire cérébral présentaient des facteurs de risque préalables. On a identifié l'âge >75 ans et la démence de type vasculaire/mixte comme étant des facteurs de risque d'IVC en cas d'association au traitement par olanzapine. L'efficacité de l'olanzapine n'a pas été établie lors de ces études.

Maladie de Parkinson

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, l'utilisation d'olanzapine est déconseillée pour traiter une psychose associée à un agoniste dopaminergique. Lors des études cliniques, on a très fréquemment rapporté une aggravation de la symptomatologie parkinsonienne et la survenue d'hallucinations, et ces effets étaient plus fréquents qu'avec le placebo (voir rubrique 4.8). L'efficacité de l'olanzapine n'était pas supérieure à celle du placebo dans le traitement des symptômes psychotiques. Au cours de ces études, il était nécessaire qu'à l'état initial, les patients soient stables à la dose efficace la plus faible possible de médicaments antiparkinsoniens (agoniste

dopaminergique) et qu'ils soient traités par les mêmes médicaments antiparkinsoniens et aux mêmes posologies durant toute l'étude. On instaurait le traitement par olanzapine au moyen d'une dose de 2,5 mg/jour et on effectuait un ajustement de la dose jusqu'à une dose maximale de 15 mg/jour, selon l'estimation de l'investigateur.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le SMN est une affection potentiellement létale associée aux médicaments antipsychotiques. Le traitement par olanzapine a également induit de rares cas considérés comme étant un SMN. Les manifestations cliniques du SMN sont : hyperthermie, rigidité musculaire, altération de l'état mental et signes d'instabilité autonome (irrégularités du pouls ou de la tension sanguine, tachycardie, diaphorèse et troubles du rythme cardiaque). D'autres signes éventuels sont une élévation des taux de créatinine phosphokinase, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si le patient présente des signes et des symptômes indicateurs d'un SMN, ou s'il présente une fièvre élevée et inexpliquée sans autres signes cliniques de SMN, il faut interrompre l'administration de tous les neuroleptiques, dont l'olanzapine.

Hyperglycémie et diabète

On a parfois rapporté une hyperglycémie et/ou l'apparition ou l'exacerbation d'un diabète s'accompagnant parfois d'une acidocétose ou d'un coma, incluant des cas d'issue fatale (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, on a rapporté qu'une prise de poids antérieure pouvait constituer un facteur de prédisposition. Une surveillance clinique appropriée est conseillée, 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 antipsychotiques, incluant Olanzapine AB, doivent être surveillés afin de détecter les signes et les symptômes d'une hyperglycémie (par ex. polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) et les patients qui présentent un diabète sucré ou des facteurs de risque de diabète sucré doivent faire l'objet d'une surveillance régulière pour détecter toute détérioration de la maîtrise de la glycémie. Le poids doit être contrôlé régulièrement, par exemple au début du traitement, 4, 8 et 12 semaines après l'instauration du traitement par olanzapine puis tous les 3 mois.

Altérations des lipides

Des altérations indésirables des lipides ont été observées chez des patients traités par olanzapine dans des études cliniques contrôlées par placebo (voir rubrique 4.8). Les altérations des lipides doivent être traitées de manière cliniquement appropriée, en particulier chez les patients dyslipidémiques et chez les patients présentant des facteurs de risque d'apparition de troubles lipidiques. Le bilan lipidique des patients traités avec des agents antipsychotiques, y compris Olanzapine AB, comprimés, doit être contrôlé 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

En milieu *in vitro*, l'olanzapine exerçait une activité anticholinergique mais l'expérience acquise au cours des études cliniques a révélé une faible incidence d'événements associés. Néanmoins, l'expérience clinique étant limitée chez les patients traités par olanzapine et atteints d'une maladie concomitante, il est conseillé d'être prudent lorsqu'on la prescrit aux patients ayant une hypertrophie prostatique, un iléus paralytique ou des affections associées.

Fonction hépatique

On a fréquemment rapporté des élévations transitoires et asymptomatiques des aminotransférases hépatiques, (ALAT/ASAT), surtout au début du traitement. La prudence est de rigueur et post-observation doit être organisé chez les patients ayant des taux élevés d'ALAT et/ou d'ASAT, chez les patients présentant des signes et des symptômes d'insuffisance hépatique, chez les patients ayant des affections préalables liées à une réserve fonctionnelle hépatique limitée et chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques. Si l'on diagnostique une hépatite (comprenant des atteintes hépatiques cytolytiques, cholestatiques ou mixtes), il faut arrêter le traitement par olanzapine.

Neutropénie

La prudence est de rigueur chez les patients ayant des taux faibles de leucocytes et/ou de neutrophiles pour quelque raison que ce soit, chez les patients recevant des médicaments connus pour induire une neutropénie, chez les patients ayant des antécédents de dépression médullaire ou de myélotoxicité médicamenteuse, chez les patients ayant une dépression médullaire induite par une maladie concomitante, une radiothérapie ou une chimiothérapie et chez les patients atteints d'affections hyperéosinophiliques ou d'une pathologie myéloproliférative. En cas d'utilisation concomitante d'olanzapine et de valproate, on a fréquemment rapporté une neutropénie (voir rubrique 4.8).

Arrêt du traitement

En cas d'arrêt brutal du traitement par olanzapine, des symptômes aigus tels que des sueurs, une insomnie, des tremblements, une anxiété, des nausées ou des vomissements ont été rapportés dans de rares cas ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$).

Intervalle QT

Lors d'études cliniques réalisées chez des patients traités par olanzapine, les allongements cliniquement significatifs de l'intervalle QTc (intervalle QT corrigé de Fridericia [QTcF] ≥ 500 millisecondes [ms] à tout moment après l'instauration du traitement, chez des patients ayant un QTcF < 500 ms à l'état initial) étaient peu fréquents (0,1% à 1%), et par rapport au placebo, on n'observait aucune différence significative concernant les incidents cardiaques associés. Néanmoins, la prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit l'olanzapine avec des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc, en particulier chez les patients âgés ainsi que chez les patients ayant un syndrome du 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-emboliques 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

En raison des effets primaires de l'olanzapine sur le SNC, la prudence est de rigueur en cas d'association avec d'autres médicaments à action centrale et avec l'alcool. Vu qu'elle présente un antagonisme dopaminergique en milieu *in vitro*, l'olanzapine peut contrecarrer les effets des agonistes directs et indirects de la dopamine.

Convulsions

Il faut utiliser l'olanzapine avec prudence chez les patients ayant des antécédents de crises d'épilepsie ou chez les patients présentant des facteurs pouvant abaisser le seuil de déclenchement des crises. On a rapporté de manière peu fréquente la survenue de crises d'épilepsie chez les patients traités par olanzapine. Dans la plupart de ces cas, on a rapporté des antécédents de crises d'épilepsie ou l'existence de facteurs de risque.

Dyskinésie tardive

Au cours d'études comparatives d'une durée maximale d'un an, on a associé l'olanzapine à une incidence significativement plus faible de dyskinésie consécutive au traitement. Néanmoins, le risque de dyskinésie tardive augmente en cas d'exposition prolongée. En cas de signes ou de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par olanzapine, il faut donc envisager une réduction de la posologie ou une interruption du traitement. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Hypotension orthostatique

Au cours des études cliniques réalisées avec l'olanzapine, on a observé de manière peu fréquente la survenue d'une hypotension orthostatique chez les patients âgés. Il est conseillé de mesurer régulièrement la tension sanguine chez les patients de plus de 65 ans.

Mort subite cardiaque

Après la mise sur le marché, la survenue de cas de mort subite cardiaque a été signalée chez des patients traités par olanzapine. Lors d'une étude observationnelle rétrospective de cohorte, le risque de mort subite cardiaque présumée chez les patients traités par olanzapine était environ deux fois plus élevé que chez les patients n'utilisant pas d'antipsychotiques. Dans le cadre de cette étude, le risque lié à l'olanzapine était comparable au risque lié aux antipsychotiques atypiques inclus dans une analyse groupée.

Population pédiatrique

L'olanzapine n'est pas indiquée pour une utilisation dans le traitement des enfants et des adolescents. Des études menées chez des patients âgés de 13 à 17 ans ont montré diverses réactions indésirables, notamment un gain de poids, des modifications des paramètres métaboliques et des augmentations des taux de prolactine (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Lactose

Les comprimés d'Olanzapine AB contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du galactose ne doivent pas prendre ce médicament

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

Les études d'interaction n'ont été réalisées que 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 tabac et la carbamazépine peuvent induire le métabolisme de l'olanzapine, ce qui peut donner lieu à une réduction des concentrations d'olanzapine. On n'a observé qu'une augmentation légère à modérée de la clairance de l'olanzapine. Les conséquences cliniques de cet effet sont probablement limitées, mais il est conseillé d'effectuer un suivi clinique. On peut également envisager une augmentation de la dose d'olanzapine si cela s'avère nécessaire (voir rubrique 4.2).

Inhibition du CYP1A2

La fluvoxamine, un inhibiteur spécifique du CYP1A2, inhibe de manière significative le métabolisme de l'olanzapine. Suite à l'administration de fluvoxamine, l'augmentation moyenne de la C_{max} de l'olanzapine était de 54% chez les femmes non fumeuses et de 77% chez les hommes fumeurs. L'augmentation moyenne de l'ASC de l'olanzapine était de respectivement 52% et 108%. Chez les patients sous fluvoxamine ou tout autre inhibiteur du CYP1A2 (tel que la ciprofloxacine), il faut envisager l'administration d'une dose initiale plus faible d'olanzapine. Lorsqu'on instaure un traitement par un inhibiteur du CYP1A2, il faut envisager une réduction de la posologie de l'olanzapine.

Réduction de la biodisponibilité

Le charbon activé réduit de 50 à 60% la biodisponibilité de l'olanzapine administrée par voie orale. Il faut donc le prendre au moins 2 heures avant ou après l'administration d'olanzapine.

On a constaté que l'administration de fluoxétine (un inhibiteur du CYP2D6), de doses uniques d'anti-acides (aluminium, magnésium) ou de cimétidine n'a pas un effet significatif sur la pharmacocinétique de l'olanzapine.

Risque que l'olanzapine affecte d'autres médicaments

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

En milieu *in vitro*, l'olanzapine n'inhibe pas les isoenzymes principales du CYP450 (c'est-à-dire 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). On ne s'attend donc à la survenue d'aucune interaction particulière, comme on l'a vérifié lors d'études *in vivo*, qui n'ont révélé aucune inhibition du métabolisme des substances actives suivantes : antidépresseurs tricycliques (représentant surtout la voie du CYP2D6), warfarine (CYP2C9), théophylline (CYP1A2) ou 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 thérapeutique des taux plasmatiques de valproate n'a pas indiqué une nécessité d'ajuster la posologie du valproate après l'introduction d'un traitement concomitant par olanzapine.

Activité générale sur le Système Nerveux Central

La prudence est de rigueur chez les patients consommant de l'alcool ou recevant des médicaments pouvant induire une dépression du système nerveux central.

L'utilisation concomitante d'olanzapine et de médicaments antiparkinsoniens chez des patients présentant la maladie de Parkinson et une démence n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Intervalle QTc

La prudence s'impose si l'olanzapine est administrée en même temps que des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte. Il faut conseiller aux patientes d'informer leur médecin en cas de survenue d'une grossesse ou de désir de grossesse durant le traitement par olanzapine. Néanmoins, l'expérience étant limitée chez l'être humain, il ne faut utiliser l'olanzapine durant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques potentiels encourus par le fœtus.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont olanzapine) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant les 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

Lors d'une étude réalisée chez des femmes allaitantes saines, l'olanzapine s'éliminait dans le lait maternel. A l'état d'équilibre, on a estimé que l'exposition moyenne subie par l'enfant (mg/kg) équivalait à 1,8 % de la dose maternelle d'olanzapine (mg/kg). Il faut déconseiller aux patientes d'allaiter leur enfant lorsqu'elles prennent de l'olanzapine.

Fertilité

Les effets sur la fertilité ne sont pas connus (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

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. L'olanzapine pouvant induire une somnolence et des vertiges, il faut déconseiller aux patients d'utiliser des machines, y compris des véhicules motorisés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Adultes

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (observées chez $\geq 1\%$ des patients) associées à l'utilisation d'olanzapine dans les études cliniques ont été de la somnolence, une prise de poids, une éosinophilie, des taux élevés de prolactine, de cholestérol, de glucose et de triglycérides (voir rubrique 4.4), une glycosurie, une augmentation de l'appétit, des étourdissements, de l'akathisie, du parkinsonisme, leucopénie, neutropénie (voir rubrique 4.4), une dyskinésie, de l'hypotension orthostatique, des effets anticholinergiques, des augmentations transitoires asymptomatiques des aminotransférases hépatiques (voir rubrique 4.4), une éruption cutanée, de l'asthénie, de la fatigue, fièvre, arthralgie, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, uricémie augmentée, créatine phosphokinase sanguine augmentée et de l'œdème.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau suivant reprend la liste des réactions indésirables et des investigations de laboratoire observées dans les études cliniques et émanant de rapports spontanés. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissante. Les termes de fréquence mentionnés sont définis comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

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				
	Éosinophilie Leucopénie ¹⁰ Neutropénie ¹⁰		Thrombocytopénie ¹¹	
Affections du système immunitaire				
		Hypersensibilité ¹¹		
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Prise de poids ¹	Elévation du taux de cholestérol ^{2,3} Elévation de la glycémie ⁴ Elévation du taux de triglycérides ^{2,5} Glucosurie Augmentation de l'appétit	Apparition ou exacerbation d'un diabète parfois associé à une acidocétose ou un coma, incluant des cas d'issue fatale (voir rubrique 4.4) ¹¹	Hypothermie ¹²	
Affections du système nerveux				
Somnolence	Étourdissement Akathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinésie ⁶	Convulsions, la plupart du temps en présence d'un antécédent de	Syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique	

		convulsions ou de facteurs de risque de convulsions ¹¹ Dystonie (incluant des crises oculogyres) ¹¹ Dyskinésie tardive ¹¹ Amnésie ⁹ Dysarthrie Bégaiement ¹¹ Syndrome des jambes sans repos	4.4) ¹² Symptômes de sevrage ^{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		Thrombo-embolie (y compris 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, incluant une constipation et une sécheresse buccale	Distension abdominale ⁹ Hypersécrétion salivaire	Pancréatite ¹¹	
Affections hépato-biliaires				
	Élévation transitoire et asymptomatique des aminotransférases hépatiques (ALAT, ASAT), surtout au début du traitement (voir rubrique 4.4)		Hépatite (y compris atteintes hépatiques cytolytiques, cholestatique ou mixte) ¹¹	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
	Éruption cutanée	Réaction de photosensibilité Alopécie		Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

				se 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 mictionnel ¹¹		
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				
				Syndrome de sevrage médicamenteux chez le nouveau-né (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein				
	Dysfonction érectile chez les hommes Diminution de la libido chez les hommes et les femmes	Aménorrhée Tension mammaire Galactorrhée chez les femmes Gynécomastie/ tension mammaire chez les hommes	Priapisme ¹²	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Asthénie Fatigue Oedème Fièvre ¹⁰			
Investigations				
Augmentation de la prolactinémie ⁸	Phosphatase alcaline sanguine augmentée ¹⁰ Créatine phosphokinase sanguine augmentée ¹¹ Gamma-glutamyltransférase augmentée ¹⁰ Uricémie augmentée ¹⁰	Augmentation de la bilirubine totale		

¹ Un prise de poids cliniquement significative a été observé dans toutes les catégories initiales d'indice de masse corporelle (IMC). 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) ² Les augmentations moyennes des valeurs lipidiques à jeun (cholestérol total, LDL-cholestérol et triglycérides) ont été plus élevées chez les patients sans signes de trouble des lipides au début du traitement.

³ Observés pour des taux à jeun normaux au début du traitement (<5,17 mmol/l) qui sont devenus élevés (≥6,2 mmol/l). Les modifications des taux de cholestérol total à jeun n ayant une valeur limite au début du traitement (≥5,17 à <6,2 mmol/l) à des valeurs élevées (≥6,2 mmol/l) ont été très fréquentes.

⁴ Observés pour des taux à jeun normaux au départ (<5,56 mmol/l) qui sont devenus élevés (≥7 mmol/l). Les modifications de la glycémie à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (≥5,56 mmol/l à <7 mmol/l) à des valeurs élevées (≥ 7 mmol/l) ont été très fréquentes.

⁵ Observés pour des taux à jeun normaux début du traitement (<1,69 mmol/l) qui sont devenus élevés (≥2,26 mmol/l). Une augmentation des taux de triglycérides à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (≥1,69 mmol/l à <2,26 mmol/l) à des valeurs élevées (≥2,26 mmol/l) ont été très fréquente.

⁶ Lors des études cliniques, chez les patients traités par olanzapine, l'incidence de parkinsonisme et de dystonie était numériquement plus élevée mais ne différait pas de manière statistiquement significative par rapport au placebo. Par rapport aux patients recevant des doses titrées d'halopéridol, l'incidence de parkinsonisme, d'akathisie et de dystonie était plus faible chez les patients traités par olanzapine. En l'absence d'informations détaillées concernant les antécédents préalables de troubles extrapyramidaux moteurs individuels (aigus et tardifs), il est actuellement impossible de conclure que l'olanzapine induit moins de dyskinésie tardive et/ou d'autres syndromes extrapyramidaux tardifs.

⁷ En cas d'arrêt brutal du traitement par olanzapine, on a rapporté des symptômes aigus tels que des sueurs, une insomnie, des tremblements, une anxiété, des nausées et des vomissements.

⁸ Dans le cadre d'essais cliniques d'une durée maximale de 12 semaines, les concentrations plasmatiques de prolactine dépassaient la limite supérieure de la normale chez environ 30 % des patients traités par olanzapine qui présentaient des valeurs initiales normales. Chez une majorité de ces patients, l'élévation observée était généralement légère et restait inférieure à deux fois la limite supérieure de la normale.

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

Informations complémentaire concernant des populations particulières

Au cours d'études cliniques réalisées chez des patients âgés atteints de démence, on a associé le traitement par olanzapine à une incidence accrue de décès et d'effets indésirables vasculaires cérébraux, par rapport au placebo (voir également rubrique 4.4). Les effets indésirables très fréquents associés à l'utilisation d'olanzapine dans ce groupe de patients étaient une démarche anormale et des chutes. On a aussi fréquemment observé une pneumonie, une élévation de la température corporelle, une léthargie, un érythème, des hallucinations visuelles et une incontinence urinaire.

Lors d'études cliniques réalisées chez des patients ayant une psychose d'origine médicamenteuse (agonistes dopaminergiques) associée à une maladie de Parkinson, on a très fréquemment rapporté une

aggravation de la symptomatologie parkinsonienne et des hallucinations, et ces effets étaient plus fréquents que chez les patients recevant le placebo.

Lors d'une étude clinique réalisée chez des patients souffrant de manie bipolaire, la thérapie combinée par valproate et olanzapine a induit une incidence de neutropénie de 4,1% ; les taux plasmatiques élevés de valproate pouvaient constituer un facteur contributif éventuel. L'administration concomitante d'olanzapine et de lithium ou de valproate a donné lieu à une fréquence accrue ($\geq 10\%$) de tremblements, de sécheresse buccale, d'augmentation de l'appétit et de prise de poids. Un trouble de l'élocution a aussi été rapporté fréquemment. En cas de traitement concomitant par olanzapine et lithium ou divalproex, une augmentation du poids corporel $\geq 7\%$ par rapport à l'état initial survenait chez 17,4% des patients durant la phase précoce du traitement (jusqu'à 6 semaines). Le traitement prolongé par olanzapine (jusqu'à 12 mois) en vue d'une prévention des récurrences chez des patients atteints d'un trouble bipolaire était associé à une augmentation du poids corporel $\geq 7\%$ par rapport à l'état initial chez 39,9% des patients.

Population pédiatrique

L'olanzapine n'est pas indiquée pour traiter des enfants et des adolescents de moins de 18 ans. Bien qu'on n'ait pas mené d'études cliniques conçues pour comparer des adolescents à des adultes, les données des études réalisées chez des adolescents ont été comparées à celles des études menées chez des adultes.

Le tableau suivant résume les réactions indésirables rapportées à une fréquence plus élevée chez les patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans) que chez les adultes, ou les réactions indésirables uniquement identifiées pendant les études cliniques à court terme menées chez des patients adolescents. Une prise de poids cliniquement significative ($\geq 7\%$) semble se produire plus souvent dans la population adolescente que chez les adultes présentant des expositions comparables. L'importance de la prise de poids et la proportion de patients adolescents ayant présenté une prise de poids cliniquement significatif ont été plus élevées avec une exposition prolongée (au moins 24 semaines) qu'avec 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 comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$) Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Prise de poids¹³, augmentation de la triglycéridémie¹⁴, augmentation de l'appétit.

Fréquent : Augmentation de la cholestérolémie¹⁵

Affections du système nerveux

Très fréquent : Sédation (y compris : hypersomnie, léthargie, somnolence).

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Sécheresse buccale

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : Augmentations des aminotransférases hépatiques (ALAT/ASAT ; voir rubrique 4.4).

Investigations

Très fréquent : Diminution de la bilirubine totale, augmentation des GGT, augmentation de la prolactinémie¹⁶.

¹³ 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) était très fréquent (40,6%), une augmentation de poids supérieure ou égale à 15% par rapport au poids initial était fréquent (7,1%) et une augmentation de poids supérieure ou égale à 25% par rapport au poids initial a été fréquente (2,5%). En cas d'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.

14 Observés 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 ($\geq 1,016$ mmol/l à <1,467 mmol/l) devenant élevée ($\geq 1,467$ mmol/l)

¹⁵ Des 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. ¹⁶ Des taux plasmatiques élevés de prolactine ont été rapportés 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 l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

Division Vigilance, Boîte Postale 97,

B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Les symptômes très fréquents (incidence >10 %) d'un surdosage incluent : tachycardie, agitation/agressivité, dysarthrie, symptômes extrapyramidaux divers et diminution du niveau de conscience (allant de la sédation au coma).

Les autres conséquences cliniquement significatives d'un surdosage incluent : délire, convulsions, coma, possibilité de syndrome malin des neuroleptiques,, dépression respiratoire, fausse route, hypertension ou hypotension, arythmies cardiaques (<2 % des cas de surdosage) et arrêt cardio-respiratoire. On a rapporté des cas d'issue fatale lors de surdosages aigus au moyen de doses aussi faibles que 450 mg, mais on a également rapporté un cas de survie suite à un surdosage aigu par une dose orale d'environ 2 g d'olanzapine.

Conduite à tenir

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

Il faut instaurer le traitement symptomatique et la surveillance des fonctions vitales selon l'état clinique. Ces mesures incluent le traitement de l'hypotension et du collapsus circulatoire, ainsi qu'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 suivi cardiovasculaire s'avère nécessaire pour détecter les éventuelles arythmies. Il faut assurer une surveillance médicale étroite et un monitoring jusqu'à ce que l'état du patient s'améliore.

5. PROPRIETES 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, antimaniaque et stabilisateur de l'humeur. Il présente un large profil pharmacologique par l'intermédiaire de nombreux systèmes de récepteurs.

Dans les études précliniques, l'olanzapine a présenté 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 avec l'olanzapine ont indiqué que l'antagonisme des systèmes 5-HT, dopaminergiques et cholinergiques, ce qui confirme le profil de liaison au récepteur. *In vitro*, l'olanzapine présentait une affinité plus élevée pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ que pour les récepteurs dopaminergiques D₂. Dans les modèles *in vivo*, son activité 5-HT₂ était plus élevée que son activité 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 réduisait la réponse d'évitement conditionné, qui constitue un test reflétant l'activité antipsychotique, à des doses inférieures à celles produisant une catalepsie, un effet indicateur d'effets indésirables moteurs. Contrairement à d'autres agents antipsychotiques, l'olanzapine augmente la réponse au test "d'anxiolyse".

Lors d'une étude par tomographie par émission de positrons (PET) réalisée avec une dose orale unique (10 mg) chez des volontaires sains, l'olanzapine induisait une occupation plus importante des récepteurs 5HT_{2A} que des récepteurs dopaminergiques D₂. De plus, une étude d'imagerie par tomographie par émission monophotonique (SPECT) réalisée chez des patients schizophrènes a révélé que les patients répondant à l'olanzapine présentaient une occupation du système striatal D₂ plus faible, par rapport aux patients répondant à certains autres neuroleptiques et à la rispéridone, tandis que l'occupation de ces récepteurs était comparable à celle observée chez les patients répondant à la clozapine.

Efficacité clinique

Dans les deux études versus placebo et dans deux études sur trois réalisées versus produits de référence chez 2900 patients schizophrènes présentant à la fois une symptomatologie positive et négative, l'olanzapine a été associée à une amélioration de la symptomatologie positive et négative statistiquement plus importante que celles observées sous placebo ou sous produits de référence. Lors d'une étude comparative, multinationale, traitant des troubles schizophréniques, schizoaffectifs et associés, et réalisée en double aveugle chez 1 481 patients présentant des degrés variables de symptômes dépressifs associés (à l'état initial, score moyen de 16,6 sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg), l'analyse prospective secondaire de la modification du score de l'humeur, de l'état initial à la dernière valeur connue, a démontré l'existence d'une amélioration statistiquement significative ($p = 0,001$) en faveur de l'olanzapine (-6,0) par rapport à l'halopéridol (-3,1).

Chez les patients présentant un épisode maniaque ou mixte d'un trouble bipolaire, l'olanzapine présentait une efficacité supérieure par rapport au placebo et au divalproex pour réduire les symptômes maniaques sur une période de 3 semaines. L'olanzapine présentait également des résultats d'efficacité comparables par rapport à l'halopéridol, en termes de proportion de patients en rémission symptomatique d'une manie et d'une dépression, à 6 et 12 semaines. Lors d'une étude de thérapie combinée réalisée chez des patients traités par lithium ou valproate durant minimum 2 semaines, l'ajout d'une dose de 10 mg d'olanzapine (thérapie combinée avec lithium ou valproate) a donné lieu à une réduction plus importante des symptômes maniaques, par rapport à une monothérapie par lithium ou valproate après 6 semaines.

Lors d'une étude de prévention des récurrences de 12 mois, réalisée chez des patients présentant un épisode maniaque, ayant obtenu une rémission suite au traitement par olanzapine et ayant subi une randomisation vers le groupe olanzapine ou le groupe placebo, l'olanzapine présentait une supériorité

statistiquement significative par rapport au placebo, concernant le critère d'évaluation principal de récurrence bipolaire. L'olanzapine présentait également un avantage statistiquement significatif par rapport au placebo en termes de prévention des récurrences tant de la manie que de la dépression.

Lors d'une seconde étude de prévention de 12 mois, réalisée chez des patients présentant un épisode maniaque, ayant obtenu une rémission suite au traitement combiné par olanzapine et lithium et ayant subi une randomisation vers le groupe olanzapine ou le groupe lithium seul, l'olanzapine était statistiquement non inférieure au lithium, concernant le critère d'évaluation primaire de récurrence bipolaire (olanzapine 30,0%, lithium 38,3% ; $p = 0,055$).

Lors d'une étude de thérapie combinée de 18 mois, réalisée chez des patients ayant des épisodes maniaques ou mixtes stabilisés par l'olanzapine plus un stabilisateur de l'humeur (lithium ou valproate), la thérapie combinée à long terme par olanzapine et lithium ou valproate n'était pas significativement supérieure à la monothérapie par lithium ou valproate concernant le délai d'apparition d'une récurrence bipolaire, définie selon les critères (diagnostiques) du syndrome.

Population pédiatrique

Les données contrôlées d'efficacité chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) sont limitées et sont issues d'études à court terme traitant de la schizophrénie (6 semaines) et la manie associée au trouble bipolaire I (3 semaines), portant sur moins de 200 adolescents. L'olanzapine a été utilisée à une dose flexible partant de 2,5 et allant jusqu'à 20 mg/jour. Pendant le traitement par olanzapine, les adolescents ont pris significativement plus de poids que les adultes. L'importance des modifications du cholestérol total, du LDL-cholestérol, des triglycérides et de la prolactine à jeun (voir rubriques 4.4 et 4.8) a été plus marquée chez les adolescents que chez les adultes. Il n'y a aucune donnée contrôlée concernant le maintien de l'effet ou la sécurité à long terme (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les informations relatives à la sécurité à long terme se limitent principalement à des données issues d'études non contrôlées et réalisées en ouvert.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'olanzapine est bien absorbée et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 5 à 8 heures. La prise de nourriture n'affecte pas l'absorption. La biodisponibilité orale absolue par rapport à l'administration intraveineuse n'a pas été déterminée.

Distribution

Le taux de fixation de l'olanzapine aux protéines plasmatiques est d'environ 93% pour une fourchette de concentration allant d'environ 7 à 1000 ng/ml. L'olanzapine se lie essentiellement à l'albumine et à l' α_1 -glycoprotéine acide.

Biotransformation

L'olanzapine est métabolisée dans le foie par conjugaison et oxydation. Le principal métabolite circulant est le 10-N-glucuronide, qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Les cytochromes P450-CYP1A2 et P450-CYP2D6 contribuent à la formation des métabolites N-desméthyl et 2-hydroxyméthyl. Lors des études animales, ces deux métabolites présentaient en milieu *in vivo* une activité pharmacologique significativement inférieure à celle de l'olanzapine. L'activité pharmacologique principale provient de la substance mère, l'olanzapine.

Élimination

Chez des sujets sains, après administration orale, la demi-vie moyenne d'élimination terminale de l'olanzapine variait selon l'âge et le sexe.

Chez des sujets âgés sains (65 ans et plus), la demi-vie moyenne d'élimination était plus longue par rapport à celle des sujets non âgés (51,8 contre 33,8 h), et la clairance était réduite (17,5 contre 18,2 l/h). La variabilité pharmacocinétique observée chez les patients âgés est du même ordre que celle des

sujets non âgés. Chez 44 patients >65 ans et atteints de schizophrénie, l'administration d'une dose de 5 à 20 mg/jour n'était pas associée à un profil différent d'effets secondaires.

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

Insuffisance rénale

Chez des patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <10 ml/min), par rapport aux sujets sains, il n'existait aucune différence significative concernant la demi-vie moyenne d'élimination (37,7 contre 32,4 h) ou la clairance (21,2 contre 25,0 l/h). 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.

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 des sujets non-fumeurs (hommes et femmes), la demi-vie moyenne d'élimination était plus longue (38,6 contre 30,4 h) par rapport aux sujets fumeurs et la clairance était réduite (18,6 contre 27,7 l/h).

La clairance plasmatique de l'olanzapine est inférieure chez les patients âgés par rapport aux sujets jeunes, chez les femmes par rapport aux hommes et chez les non-fumeurs par rapport aux fumeurs. Néanmoins, l'importance de 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 interindividuelle globale.

Lors d'une étude réalisée chez des sujets caucasiens, japonais et chinois, on n'a observé aucune différence de pharmacocinétique parmi ces trois populations.

Population pédiatrique

Adolescents (âgés de 13 à 17 ans) : La pharmacocinétique de l'olanzapine est similaire chez les adolescents et les adultes. Dans les études cliniques, l'exposition moyenne à l'olanzapine a été environ 27 % plus élevée chez les adolescents. Les différences démographiques entre les adolescents et les adultes comportent un poids corporel moyen plus faible, et moins d'adolescents étaient fumeurs. Ces facteurs contribuent peut-être à l'exposition moyenne plus élevée observée chez les adolescents.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë (dose unique)

Les signes de toxicité après administration orale chez les rongeurs étaient caractéristiques des substances neuroleptiques puissantes : 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 toléraient des doses uniques orales allant jusqu'à 100 mg/kg, sans mortalité. Les signes cliniques étaient : sédation, ataxie, tremblements, accélération de la fréquence cardiaque, difficultés respiratoires, myosis et anorexie. Chez le singe, l'administration de doses orales uniques allant jusqu'à 100 mg/kg ont entraîné une prostration et, en cas de doses supérieures, à un état de semi-conscience.

Toxicité à doses répétées Lors d'études réalisées durant jusqu'à 3 mois chez la souris et jusqu'à 1 an chez le rat et le chien, les effets principaux étaient 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 diminuaient en cas d'administration de fortes doses. Chez le rat, des effets réversibles associés à une élévation des taux de prolactine incluaient une réduction du poids des ovaires et de l'utérus, ainsi que 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 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 les chiens cytopéniques, aucun effet indésirable sur les cellules souches ou prolifératives de la moelle osseuse n'a été observé.

Toxicité de la reproduction

L'olanzapine n'a montré aucun effet tératogène. Une sédation altérait les performances d'accouplement des rats mâles. Les cycles oestriques étaient affectés à des doses de 1,1 mg/kg (soit 3 fois la dose maximale chez l'homme) et les paramètres de reproduction étaient altérés chez des rats ayant reçu une dose de 3 mg/kg (soit 9 fois la dose 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.

Mutagenicité

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

Sur la base des résultats d'études réalisées chez la souris et le rat, on a conclu que l'olanzapine n'est pas carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydrate
Crospovidone (Type B)
Hydroxypropylcellulose (faible viscosité)
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes: 2 ans
Flacon en PEHD: 18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/polyamide/aluminium/PVC/Aluminium).

Olanzapine AB RCP 05-2021

Flacon en PEHD avec un fermeture en polypropylène avec dessiccant au gel de silice:

Présentations :

Plaquettes : 7, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 70, 96, 98 et 100 comprimés

Flacon en PEHD : 30 et 1000 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Olanzapine AB 2,5 mg (Plaquette) :	BE536124
Olanzapine AB 2,5 mg (flacon PEHD):	BE536133
Olanzapine AB 5 mg (Plaquette):	BE536142
Olanzapine AB 5 mg (flacon PEHD):	BE536151
Olanzapine AB 7,5 mg (Plaquette):	BE536160
Olanzapine AB 7,5 mg (flacon PEHD):	BE536177
Olanzapine AB 10 mg (Plaquette):	BE536186
Olanzapine AB 10 mg (flacon PEHD):	BE536195
Olanzapine AB 15 mg (Plaquette):	BE536204
Olanzapine AB 15 mg (flacon PEHD):	BE536213
Olanzapine AB 20 mg (Plaquette):	BE536222
Olanzapine AB 20 mg (flacon PEHD):	BE536231

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

Date de première autorisation: 26/10/2015

Date de renouvellement: 26/04/2018

10. DATE DE MISE A JOUR/APPROBATION DU TEXTE

05/2021 / 08/2021