

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olanzapine Sandoz 5 mg, comprimés orodispersibles  
Olanzapine Sandoz 10 mg, comprimés orodispersibles

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 5 mg d'olanzapine.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé orodispersible contient 57,57 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Chaque comprimé orodispersible contient 10 mg d'olanzapine.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé orodispersible contient 115,14 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.

*Comprimé orodispersible de 5 mg :*

Jaune, rond, biconvexe, d'environ 6,0 mm de diamètre et de 2,6 mm d'épaisseur.

*Comprimé orodispersible de 10 mg :*

Jaune, rond, plat, d'environ 8,2 mm de diamètre et de 2,4 mm d'épaisseur.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

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

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

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

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

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Adultes

Schizophrénie: la dose initiale recommandée pour l'olanzapine est de 10 mg par jour.

Episode maniaque: la dose initiale est de 15 mg par jour en une seule prise en monothérapie ou 10 mg par jour en association (voir rubrique 5.1).

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

Pendant le traitement de la schizophrénie, des épisodes maniaques et dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, 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.

Olanzapine Sandoz 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. Il peut être également dissous dans un grand verre d'eau ou dans toute 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 aussi rubrique 4.4).

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

Une dose initiale plus faible (5 mg par jour) doit être envisagée pour ces patients. En cas d'insuffisance hépatique modérée (cirrhose, Child-Pugh de classe A ou B), la dose initiale devra être de 5 mg et ne sera augmentée qu'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 induit par le tabagisme. Une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la posologie de l'olanzapine peut être envisagée si nécessaire (voir rubrique 4.5).

L'existence de plus d'un facteur pouvant ralentir le métabolisme (sexe féminin, sujet âgé, non-fumeur) peut justifier une réduction de la dose initiale. Lorsqu'elle est indiquée, l'augmentation posologique sera faite avec précaution chez ces patients.

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

(Voir rubriques 4.5 et 5.2).

##### *Population pédiatrique*

L'utilisation de l'olanzapine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée du fait du manque de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité. Une prise de poids, des anomalies lipidiques et des taux de prolactine ont été rapportées selon une ampleur plus élevée dans les études à court terme chez les patients adolescents comparativement aux études chez les patients adultes (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.  
Patients présentant un risque connu de glaucome à angle fermé.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

#### Maladie de Parkinson

L'administration de l'olanzapine à des patients parkinsoniens atteints de psychoses médicamenteuses (agonistes dopaminergiques) est déconseillée. Au cours d'essais cliniques, une aggravation de la symptomatologie parkinsonienne et des hallucinations ont été très fréquemment rapportées et de façon plus fréquente qu'avec le placebo (voir rubrique 4.8); l'olanzapine n'était pas plus efficace que le placebo dans le traitement des symptômes psychotiques. Dans ces essais, les patients devaient être stabilisés en début d'étude avec la posologie minimale efficace du traitement anti-parkinsonien (agoniste dopaminergique) et poursuivre le même traitement antiparkinsonien, au même dosage, pendant toute l'étude. La posologie initiale de l'olanzapine était de 2,5 mg/jour puis pouvait être ajustée par l'investigateur jusqu'à un maximum de 15 mg/jour.

#### Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN)

Le Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) est un syndrome potentiellement mortel associé au traitement antipsychotique. De rares cas rapportés comme Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) ont également été notifiés sous olanzapine. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales, et des signes d'instabilité neuro-végétative (instabilité du pouls et de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels qu'élévation de la créatine phosphokinase, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicquée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris l'olanzapine doivent être arrêtés.

### Hyperglycémie et diabète

De rares cas d'hyperglycémie et/ou de survenue ou exacerbation d'un diabète, associés parfois à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été peu fréquemment rapportés (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une prise de poids antérieure, qui pourrait être un facteur prédisposant, a été rapportée. Un monitoring clinique approprié est conseillé conformément aux directives utilisées pour les antipsychotiques, par exemple la mesure de la glycémie au départ, 12 semaines après le début du traitement par olanzapine et annuellement par la suite. Les patients traités par antipsychotiques, incluant l'olanzapine, 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 contrôlé régulièrement, par exemple, au départ, 4, 8 et 12 semaines après le début du traitement par olanzapine et trimestriellement par la suite.

### Anomalies lipidiques

Des anomalies lipidiques ont été observées chez des patients traités par olanzapine au cours d'essais cliniques versus placebo (voir rubrique 4.8). Les modifications lipidiques doivent être prises en charge de façon appropriée au plan clinique, notamment chez les patients présentant des troubles lipidiques et chez les patients ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement de troubles lipidiques. Chez les patients traités avec n'importe quel médicament antipsychotique, y compris l'olanzapine, il faut surveiller régulièrement les lipides conformément aux directives utilisées pour les antipsychotiques, par exemple au départ, 12 semaines après le début du traitement par olanzapine et tous les 5 ans par la suite.

### Activité anticholinergique

Bien que l'olanzapine ait montré une activité anticholinergique *in vitro*, l'incidence des effets liés à cette activité a été faible au cours des essais cliniques. Cependant, l'expérience clinique de l'olanzapine étant limitée chez les patients ayant une pathologie associée, la prudence est recommandée lors de sa prescription chez des patients présentant des symptômes d'hypertrophie prostatique, d'iléus paralytique ou de toute autre pathologie apparentée.

### Fonction hépatique

Des élévations transitoires et asymptomatiques des aminotransférases hépatiques, alanine transférase (ALAT) et aspartate transférase (ASAT) ont été fréquemment observées notamment en début de traitement. La prudence s'impose et un suivi doit être mis en place chez les patients ayant des taux élevés d'ALAT et/ou d'ASAT, chez les patients présentant des signes et des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique, chez les patients atteints d'une affection préexistante associée à une réduction des capacités hépatiques fonctionnelles et chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques. Dans les cas où une hépatite a été diagnostiquée (comprenant des atteintes hépatiques hépatocellulaires, 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 médicamenteuses, chez les patients atteints de dépression médullaire causée par une pathologie intercurrente, une radiothérapie ou une chimiothérapie et chez les patients atteints d'hyperéosinophilie ou de syndromes myéloprolifératifs. Des neutropénies ont été fréquemment rapportées lors de l'administration concomitante de l'olanzapine et du valproate (voir rubrique 4.8).

### Arrêt du traitement

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

### Intervalle QT

Au cours des essais cliniques, un allongement du QTc cliniquement significatif (QT corrigé selon la formule de Fridericia [QTcF]  $\geq 500$  millisecondes [msec] à n'importe quel moment après l'inclusion chez les patients ayant à l'inclusion un QTcF  $< 500$  msec) a été rapporté de manière peu fréquente (0,1% à 1%) chez les patients traités par olanzapine, sans différence significative par rapport au placebo quant aux événements cardiaques associés. Cependant, la prudence est recommandée lors de la co-prescription avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc notamment chez le sujet âgé ou chez des patients

présentant un syndrome de QT long congénital, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie cardiaque, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie.

#### Atteintes thrombo-emboliques

On a peu fréquemment fait état d'une association temporelle du traitement par olanzapine et d'une thromboembolie veineuse (> 0,1% et < 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 thromboembolique veineux, tout facteur de risque potentiel d'atteintes thrombo-emboliques veineuses (tel que l'immobilisation du patient) doit être identifié et des mesures préventives mises en œuvre.

#### Activité générale sur le Système Nerveux Central (SNC)

Compte-tenu des principaux effets de l'olanzapine sur le SNC, 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 peu fréquemment rapportés chez les patients traités par olanzapine. Dans la plupart de ces cas, il existait soit des antécédents de convulsions, soit des facteurs de risque de convulsions.

#### Dyskinésie tardive

Dans les études comparatives de durée inférieure ou égale à un an, la survenue des dyskinésies 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 ou de symptômes 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 personnes âgées lors des essais cliniques. Il est recommandé de mesurer périodiquement la pression artérielle des patients de plus de 65 ans.

#### Mort subite d'origine cardiaque

Depuis la commercialisation de l'olanzapine, des cas de mort subite d'origine cardiaque ont été rapportés chez les patients traités par olanzapine. Dans une étude observationnelle rétrospective, le risque de mort subite présumée d'origine cardiaque chez les patients traités par olanzapine a été environ le double du risque existant chez les patients ne prenant pas d'antipsychotiques. Dans cette étude, le risque avec l'olanzapine a été comparable au risque avec des antipsychotiques atypiques inclus dans une analyse groupée.

#### Population pédiatrique

L'olanzapine n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents. Des études réalisées chez des patients âgés de 13 à 17 ans ont montré divers événements indésirables, incluant prise de poids, modification des paramètres métaboliques et élévations des taux sanguins de prolactine (voir rubriques 4.8 et 5.1).

#### Lactose

Olanzapine Sandoz contient du 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.

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

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

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

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

### Induction du CYP1A2

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

### Inhibition du CYP1A2

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

### Diminution de la biodisponibilité

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

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

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

L'olanzapine peut antagoniser les effets directs et indirects des agonistes dopaminergiques. L'olanzapine n'inhibe pas les principales isoenzymes du CYP450 *in vitro* (c'est-à-dire 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Par conséquent, aucune interaction particulière n'est attendue comme cela a pu être vérifié lors d'études *in vivo* au cours desquelles aucune inhibition du métabolisme des produits actifs suivants n'a été mise en évidence: antidépresseurs tricycliques (représentant principalement la voie du CYP2D6), 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 des taux plasmatiques du valproate n'a pas montré la nécessité d'adapter la posologie du valproate après l'instauration d'un traitement par olanzapine.

### Activité générale sur le Système Nerveux Central

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

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

### Intervalle QTc

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

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée chez la femme enceinte. Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par 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 à des antipsychotiques (y compris l'olanzapine) au cours du troisième trimestre de grossesse sont susceptibles de développer des effets indésirables, y compris des symptômes

extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage. La sévérité de ces symptômes et leur durée de persistance après l'accouchement sont variables. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire ou de trouble de l'alimentation ont été signalés. Par conséquent, les nouveau-nés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

#### 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 sont inconnus (voir rubrique 5.3 pour des informations précliniques).

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

##### Adultes

Les effets indésirables associés au traitement par olanzapine, 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 4.4), glucosurie, augmentation de l'appétit, sensation vertigineuse, akathisie, parkinsonisme, leucopénie, neutropénie (voir rubrique 4.4), dyskinésie, hypotension orthostatique, effets anticholinergiques, élévations transitoires asymptomatiques des aminotransférases hépatiques (voir rubrique 4.4), rash, asthénie, fatigue, pyrexie, arthralgies, augmentation des taux de phosphatase alcaline, taux élevés de gamma glutamyltransférase, taux élevés d'acide urique, taux élevés de créatine phosphokinase 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 effets indésirables et des examens de laboratoire issus de la notification spontanée et des essais cliniques. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les catégories de fréquence sont définies ainsi: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Éosinophilie Leucopénie <sup>10</sup> Neutropénie <sup>10</sup>		Thrombocytopénie <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>	Élévation des taux de cholestérol <sup>2,3</sup> Élévation des taux de glucose <sup>4</sup> Élévation des taux de triglycérides <sup>2,5</sup>	Développement ou exacerbation d'un diabète parfois associé à une acidocétose ou à un coma, y compris certains cas fatals (voir	Hypothermie <sup>12</sup>	

		Glycosurie Augmentation de l'appétit	rubrique 4.4) <sup>11</sup>		
<b>Affections du système nerveux</b>	Somnolence	Étourdissements Acathisie <sup>6</sup> Parkinsonisme <sup>6</sup> Dyskinésie <sup>6</sup>	Convulsions (dans la plupart des cas, des antécédents de convulsions ou la présence de facteurs de risque de convulsions ont été rapportés) <sup>11</sup>  Dystonie (incluant des mouvements oculogyres) <sup>11</sup>  Dyskinésie tardive <sup>11</sup>  Amnésie <sup>9</sup>  Dysarthrie  Bégaiement <sup>11</sup>  Syndrome des jambes sans repos	Syndrome neuroleptique malin (voir rubrique 4.4) <sup>12</sup> Symptômes de sevrage <sup>7,12</sup>	
<b>Affections cardiaques</b>			Bradycardie Allongement de l'intervalle QT <sub>c</sub> (voir rubrique 4.4)	Tachycardie/fibrillation ventriculaire, mort subite (voir rubrique 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Affections vasculaires</b>	Hypotension orthostatique <sup>10</sup>		Thromboembolie (y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) (voir rubrique 4.4)		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Effets anticholinergiques légers et transitoires, incluant une constipation et une sécheresse buccale	Distension abdominale <sup>9</sup>	Pancréatite <sup>11</sup>	
<b>Affections hépatobiliaire</b>		Élévation transitoire et		Hépatite (incluant une atteinte	

<b>s</b>		asymptomatique des taux d'aminotransférases hépatiques (ALT, AST), en particulier au début du traitement (voir rubrique 4.4)		hépatique hépatocellulaire, cholestatique ou mixte) <sup>11</sup>	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Éruption cutanée	Réaction de photosensibilité Alopécie		Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Arthralgies <sup>9</sup>		Rhabdomyolyse <sup>11</sup>	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Incontinence urinaire Rétention urinaire Hésitation mictionnelle <sup>11</sup>		
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>					Syndrome de sevrage médicamenteux chez le nouveau-né (voir rubrique 4.6)
<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 Augmentation du volume des seins Galactorrhée chez les femmes Gynécomastie/augmentation du volume des seins chez les hommes	Priapisme <sup>12</sup>	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Asthénie Fatigue Œdème Pyrexie <sup>10</sup>			
<b>Investigations</b>	Élévation des taux plasmatiques de prolactine <sup>8</sup>	Augmentation des taux de phosphatase alcaline <sup>10</sup>  Taux élevés de créatine	Augmentation des taux de bilirubine totale		

		phosphokinase <sup>11</sup>			
		Taux élevés de gamma glutamyltransférase <sup>10</sup>			
		Taux élevés d'acide urique <sup>10</sup>			

<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  $\geq 7\%$  par rapport au poids initial a été très fréquente (22,2%), une augmentation de poids  $\geq 15\%$  par rapport au poids initial a été fréquente (4,2%) et une augmentation de poids  $\geq 25\%$  par rapport au poids initial a été peu fréquente (0,8%). Une augmentation de poids  $\geq 7\%$ , 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 ( $\geq 6,2$  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 olanzapine ont présenté une plus faible incidence de troubles parkinsoniens, d'akathisie et de dystonie que les patients traités par 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, tremblement, anxiété, nausée et vomissement 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 au cours des études cliniques dans la base de données intégrée de l'olanzapine (*Olanzapine Integrated Database*).

<sup>10</sup> Selon l'évaluation sur base des valeurs mesurées au cours des études cliniques dans la base de données intégrée de l'olanzapine.

<sup>11</sup> Effet indésirable identifié sur base des cas spontanément rapportés après la commercialisation du médicament, dont la fréquence est déterminée en utilisant la base de données intégrée de l'olanzapine.

<sup>12</sup> Effet indésirable identifié sur base des cas spontanément rapportés après la commercialisation du

médicament, dont la fréquence est estimée à la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% en utilisant la base de données intégrée de l'olanzapine.

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

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

#### Information complémentaire concernant des populations particulières

Au cours d'essais cliniques chez des patients âgés démentes, le traitement par olanzapine a été associé à une incidence supérieure de décès et d'effets indésirables vasculaires cérébraux par rapport au placebo (voir aussi rubrique 4.4). Une démarche anormale et des chutes ont été des événements indésirables très fréquemment rapportés avec l'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 divalproex une augmentation  $\geq 7\%$  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 olanzapine (jusqu'à 12 mois) dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, une augmentation de poids  $\geq 7\%$  par rapport au poids initial a été rapportée chez 39,9% des patients.

#### Population pédiatrique

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

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

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les catégories de fréquence sont définies ainsi: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

<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

<p><b>Affections hépatobiliaires</b>  <i>Très fréquent:</i> élévations des aminotransférases hépatiques (ALAT, ASAT; voir rubrique 4.4)</p>
<p><b>Investigations</b>  <i>Très fréquent:</i> diminution de la bilirubine totale, augmentation de la Gamma Globuline Transférase, augmentation de la prolactinémie<sup>16</sup>.</p>

<sup>13</sup> Après un traitement de courte durée (durée médiane de 22 jours), une augmentation de poids  $\geq 7\%$  par rapport au poids initial (kg) a été très fréquente (40,6%), une augmentation de poids  $\geq 15\%$  par rapport au poids initial a été fréquente (7,1%) et une augmentation de poids  $\geq 25\%$  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  $\geq 7\%$ , 55,3% ont eu une augmentation de poids  $\geq 15\%$  et 29,1% ont eu une augmentation de poids  $\geq 25\%$  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 ( $\geq 1,467$  mmol/l) et des modifications des taux de triglycérides à jeun ayant une valeur limite au début du traitement ( $\geq 1,016 - < 1,467$  mmol/l) devenant élevée ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<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 ( $\geq 5,17$  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.

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## 4.9 Surdosage

### Signes et symptômes

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

Les autres effets cliniquement significatifs du surdosage sont: délire, convulsions, coma, éventuel syndrome malin des neuroleptiques, insuffisance respiratoire, fausse route, hypertension ou hypotension, arythmies cardiaques ( $< 2\%$  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 aigu par environ 2 g d'olanzapine orale.

### Traitement

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

Un traitement symptomatique et une surveillance des fonctions vitales doivent être mis en œuvre selon l'état clinique, y compris un traitement de l'hypotension et du collapsus circulatoire et une assistance respiratoire. Ne pas utiliser l'épinéphrine, la dopamine ou un autre bêta-sympathomimétique car la stimulation des récepteurs bêta adrénérgiques peut aggraver l'hypotension. Un monitoring cardiovasculaire est nécessaire

pour déceler d'éventuelles arythmies. Une surveillance médicale étroite et le monitoring doivent être poursuivis jusqu'à la guérison du patient.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: 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>,  $\alpha_1$  adrénrgiques 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 dopaminergiques D<sub>2</sub>. De plus, une étude d'imagerie en tomographie par 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 risperidone, et comparable à celle observée chez des patients répondant à la clozapine.

#### Efficacité clinique

Dans les deux études versus placebo et dans deux études sur trois réalisées versus produits de référence chez 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 celle observée sous placebo ou sous-produits de référence.

Dans un essai international comparatif en double aveugle ayant inclus 1 481 patients présentant des troubles schizophréniques ou schizoaffectifs ou apparentés, associés à des symptômes dépressifs d'intensités variables (score initial à l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg de 16,6), une analyse prospective dont un critère secondaire de jugement était l'évolution de la symptomatologie dépressive avant - après traitement a mis en évidence une amélioration statistiquement plus importante ( $p = 0,001$ ) dans le groupe de traitement olanzapine (- 6.0) que dans le groupe de traitement halopéridol (-3,1).

Chez les patients présentant un épisode maniaque ou mixte dans le cadre de troubles bipolaires, l'olanzapine a montré une efficacité supérieure à celle du placebo et du valproate semisodique (divalproex) sur la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. L'olanzapine a également montré des résultats d'efficacité comparables à l'halopéridol en termes de proportion de patients en rémission des symptômes maniaques et dépressifs à 6 et 12 semaines. Dans une étude chez des patients traités par le lithium ou le valproate depuis au moins deux semaines, l'introduction de 10 mg d'olanzapine (en association avec le lithium ou le valproate), a entraîné après 6 semaines, une réduction des symptômes maniaques supérieure à celle observée chez les patients traités par le lithium ou le valproate en monothérapie.

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

Une deuxième étude randomisée a été menée 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. L'olanzapine s'est montrée statistiquement non-inférieure au lithium sur le taux de récurrence, critère principal de l'étude (olanzapine 30,0 %, lithium 38,3%;  $p=0,055$ ).

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

### Population pédiatrique

Les données sur l'efficacité, obtenues dans le cadre d'essais contrôlés, 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 olanzapine, les adolescents ont pris de manière significative plus de poids comparativement aux adultes. L'ampleur des modifications des taux à jeun de cholestérol total, de triglycérides, de cholestérol LDL et de prolactine (voir rubriques 4.4 et 4.8) était plus importante chez les adolescents que chez les adultes. Il n'y a pas de données issues d'essais contrôlés sur maintien de l'effet du médicament ou sur la sécurité à long terme (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les informations sur la sécurité à long terme sont principalement limitées à des données tirées d'études en ouvert et non contrôlées.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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.

### Distribution

La liaison de l'olanzapine aux protéines plasmatiques a été d'environ 93% sur la plage de concentration allant d'environ 7 à environ 1 000 ng/ml. L'olanzapine est principalement liée 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, la demi-vie moyenne d'élimination de l'olanzapine est prolongée (51,8 versus 33,8 heures) et la clairance est réduite (17,5 vs 18,2 l/heure). La variabilité pharmacocinétique chez le sujet âgé est comparable à celle observée chez le sujet jeune. Chez 44 patients schizophrènes et âgés de plus de 65 ans, des doses de 5 à 20 mg par jour n'ont pas été associées à un profil d'effets indésirables particulier.

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

#### Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 10 ml/min), par rapport aux sujets sains, ni la demi-vie d'élimination moyenne (37,7 vs 32,4 heures), ni la clairance (21,2 vs 25,0 l/heure) ne sont significativement différentes. Une étude du bilan de masse a 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 étude de petite envergure visant à évaluer l'effet d'une altération de la fonction hépatique chez 6 sujets présentant une cirrhose cliniquement significative (stade A [n = 5] et stade B [n = 1] de la classification de Child-Pugh) a révélé un léger effet sur la pharmacocinétique de l'olanzapine administrée par voie orale (dose unique de 2,5 à 7,5 mg) : chez les sujets présentant un dysfonctionnement hépatique léger à modéré, la clairance systémique a légèrement augmenté et la demi-vie d'élimination a été plus rapide par rapport aux sujets ne souffrant pas de dysfonctionnement hépatique (n = 3). Il y avait davantage de fumeurs parmi les sujets présentant une cirrhose (4/6 ; 67 %) que parmi ceux ne présentant pas de dysfonctionnement hépatique (0/3 ; 0 %).

#### Fumer

Chez les sujets fumeurs avec une insuffisance hépatique modérée, la demi-vie d'élimination moyenne est prolongée (39,3 heures) et la clairance (18,0 l/heure) est réduite de la même façon que chez les sujets sains non-fumeurs (respectivement 48,8 heures et 14,1 l/heure).

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

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

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

#### Population pédiatrique

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Toxicité aiguë (dose unique)

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

respiration difficile, myosis et anorexie. Chez le singe, des doses orales uniques allant jusqu'à 100 mg/kg ont entraîné une prostration, et à des doses supérieures, un état de semi-inconscience.

#### Toxicité à doses répétées

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

#### Toxicité hématologique

Des effets hématologiques ont été observés dans chacune des espèces, y compris des diminutions dose-dépendantes du nombre des leucocytes circulants chez la souris et une diminution non spécifique des leucocytes circulants chez le rat; cependant, aucun signe de cytotoxicité médullaire n'a été mis en évidence. Une neutropénie réversible, une thrombocytopénie périphérique ou une anémie sont survenues chez quelques chiens traités par 8 ou 10 mg/kg/jour (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 et prolifératives de la moelle osseuse n'a été observé.

#### Toxicité de la reproduction

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

#### Mutagenicité

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

#### Carcinogénicité

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Crospovidone (type A)

Lactose (sous forme monohydratée)

Silice colloïdale (anhydre)

Cellulose hydroxypropyle

Saveur de menthe:

- huile de menthe
- huile de menthe sans terpène
- eucalyptol
- menthone
- isomenthone
- acétate de méthylène
- menthol

Talc

Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés orodispersibles sont conditionnés dans des plaquettes en PA/ALU/PVC/ALU et sont insérés dans un carton.

Présentations :

1, 14, 28, 35, 56, 70, 98 comprimés orodispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Olanzapine Sandoz 5 mg, comprimés orodispersibles: BE392874  
Olanzapine Sandoz 10 mg, comprimés orodispersibles: BE392883

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 30/11/2010  
Date de dernier renouvellement : 21/12/2015

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

09/2019  
Date d'approbation : 12/2019