

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olanzapine Instant EG 5 mg comprimés orodispersibles

Olanzapine Instant EG 10 mg comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet connu

Aspartame (E951) 2,8 mg et 5,6 mg respectivement.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible.

Olanzapine Instant EG 5 mg comprimés orodispersibles:

Un comprimé rond, biconvexe, jaune présentant un diamètre de 6 mm et l'inscription « O » d'un côté.

Olanzapine Instant EG 10 mg comprimés orodispersibles:

Un comprimé rond, biconvexe, jaune présentant un diamètre de 8 mm et l'inscription « O1 » d'un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

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

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

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Schizophrénie: La dose initiale recommandée de 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 de 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 les besoins) complété d'un traitement supplémentaire pour le traitement de symptômes thymiques, selon l'expression clinique de l'épisode.

Durant le traitement de la schizophrénie, d'un épisode maniaque et lors de la prévention de récurrences en cas d'un trouble bipolaire, la posologie journalière de l'olanzapine peut, ensuite, 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 indépendamment 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.

Mode d'administration

Les comprimés orodispersibles d'Olanzapine Instant EG doivent être placés dans la bouche où ils seront rapidement dissous dans la salive, et donc facilement avalés. L'enlèvement du comprimé orodispersible intact de la bouche est difficile. Le comprimé orodispersible étant fragile, il doit être pris immédiatement après l'ouverture de la plaquette. Il peut être également dissous dans un grand verre d'eau ou une autre boisson appropriée (jus d'orange, jus de pomme, lait ou café) immédiatement avant administration.

Les comprimés orodispersibles de l'olanzapine sont bioéquivalents aux comprimés enrobés de l'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 de l'olanzapine. Les comprimés orodispersibles de l'olanzapine peuvent être utilisés comme une alternative à la forme des comprimés enrobés de l'olanzapine.

Population particulière

Patients âgés

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

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

Une dose initiale plus faible (5 mg) 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 systématiquement d'adaptation chez les non fumeurs par rapport aux fumeurs. Le métabolisme de l'olanzapine peut être stimulé par le tabagisme. Une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la posologie de l'olanzapine peut être envisagée, si nécessaire (voir rubrique 4.5).

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

Si une progression posologique de 2,5 mg est nécessaire, les comprimés enrobés d'olanzapine 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 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 l'olanzapine 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 de l'affection clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant cette période.

Troubles psychotiques liés à la démence et/ou troubles du comportement

L'utilisation de l'olanzapine n'est pas recommandée chez des patients présentant des troubles psychotiques et/ou des troubles du comportement liés à une démence, du fait d'une augmentation de la mortalité et du risque 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 troubles psychotiques liés à la démence et/ou de troubles du comportement, l'incidence des décès chez les patients traités par olanzapine a été deux fois plus importante que celle observée chez les patients traités par 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 de risque prédisposant à une augmentation de la mortalité. Néanmoins, indépendamment de ces facteurs de risque, l'incidence de mortalité a été supérieure chez les patients traités par olanzapine (comparativement au placebo).

Des effets 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'effets indésirables vasculaires cérébraux ont été rapportés chez les patients traités par olanzapine comparativement aux 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 d'olanzapine. L'efficacité de l'olanzapine n'a pas été démontrée dans ces essais.

Maladie de Parkinson

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

Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN)

Le Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) est un syndrome potentiellement mortel associé 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 ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels qu'élévation des CPK, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes cliniques de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris olanzapine doivent être arrêtés.

Hyperglycémie et diabète

Des cas peu fréquents d'hyperglycémie et/ou de survenue ou exacerbation d'un diabète, associés parfois à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une prise de poids antérieure, qui pourrait être un facteur prédisposant, a été rapportée. Une surveillance clinique appropriée est souhaitable conformément aux recommandations en vigueur sur les antipsychotiques, p. ex. en mesurant le taux de glucose avant l'initiation du traitement par olanzapine, 12 semaines après et ensuite chaque année. Les patients traités par antipsychotiques, incluant Olanzapine Instant EG comprimés orodispersibles, 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 ou des facteurs de risque de diabète doivent être suivis régulièrement pour surveiller la détérioration de la glycémie. Le poids doit être surveillé régulièrement, p. ex. avant l'initiation du traitement par olanzapine, 4, 8 et 12 semaines après et ensuite tous les trois mois.

Anomalies lipidiques

Des anomalies lipidiques indésirables 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.

Le bilan lipidique des patients traités par antipsychotiques, incluant Olanzapine Instant EG comprimés orodispersibles, doit être surveillé régulièrement conformément aux recommandations en vigueur sur les antipsychotiques, p. ex. avant l'initiation du traitement par olanzapine, 12 semaines après et ensuite tous les 5 ans.

Activité anticholinergique

Bien que l'olanzapine ait montré une activité anticholinergique *in vitro*, l'incidence des effets liés à cette activité a été faible au cours des essais cliniques. Cependant, l'expérience clinique de l'olanzapine étant limitée chez les patients ayant une pathologie associée, la prudence est recommandée lors de sa

prescription chez des patients présentant des symptômes d'hypertrophie prostatique, d'iléus paralytique ou de toute autre pathologie en rapport avec le système cholinergique.

Fonction hépatique

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

Neutropénie

La prudence s'impose chez les patients dont le nombre de leucocytes et/ou de neutrophiles est faible quelle qu'en soit la cause, chez les patients recevant des médicaments connus pour induire des neutropénies, chez les patients ayant des antécédents de dépression médullaire ou de myélotoxicité médicamenteuse, chez les patients atteints de dépression médullaire provoquée par une pathologie concomitante, 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] ≥ 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 de l'olanzapine 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.

Atteinte thromboembolique

Une association temporaire d'un traitement par olanzapine et d'une atteinte thromboembolique veineuse a été peu fréquemment ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) rapportée. Une relation causale entre l'apparition d'une atteinte thromboembolique veineuse et un traitement par olanzapine n'a pas été établie. Cependant, étant donné que les patients souffrant de schizophrénie présentent souvent des facteurs de risque acquis d'atteinte thromboembolique veineuse, tout facteur de risque potentiel d'atteinte thromboembolique veineuse, p. ex. immobilisation des patients, doit être identifié et des mesures préventives doivent être mises en œuvre.

Activité générale sur le Système Nerveux Central

Compte tenu des principaux effets de l'olanzapine sur le système nerveux central, il faudra être prudent lors de l'association avec des médicaments à action centrale et avec l'alcool. Du fait de son activité antagoniste de la dopamine *in vitro*, l'olanzapine peut contrecarrer 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. De cas peu fréquent de convulsions ont été 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 symptômes de dyskinésie tardive chez le patient traité par olanzapine. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Hypotension orthostatique

Une hypotension orthostatique a été rarement observée chez les sujets âgés lors des essais cliniques avec l'olanzapine. Il est recommandé de mesurer périodiquement la pression artérielle des patients de plus de 65 ans.

Mort subite d'origine cardiaque

Depuis la commercialisation de l'olanzapine, des cas de mort subite d'origine cardiaque ont été rapportés chez les patients traités 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 pour le traitement des enfants et des adolescents. Des études réalisées chez des patients âgés de 13 à 17 ans ont montré divers effets indésirables, incluant prise de poids, modification des paramètres métaboliques et élévations des taux sanguins de prolactine (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Excipients

Ce médicament contient de l'aspartame (E951), une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie.

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

Population pédiatrique

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 susceptibles de stimuler ou d'inhiber 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 de l'olanzapine. Seule une augmentation légère à modérée de la clairance de l'olanzapine a été observée. Il est probable que les conséquences cliniques soient limitées,

mais une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la posologie de l'olanzapine peut être envisagée, si nécessaire (voir rubrique 4.2).

Inhibition du CYP1A2

Il a été montré que la fluvoxamine, inhibiteur spécifique du CYP1A2, inhibe significativement le métabolisme de l'olanzapine. La fluvoxamine entraîne une augmentation moyenne de la $C_{\max}$ de l'olanzapine de 54% chez les femmes non-fumeuses et de 77% chez les hommes fumeurs. L'augmentation moyenne de l'ASC de l'olanzapine était respectivement de 52% et de 108%. Une posologie initiale plus faible de l'olanzapine doit être envisagée chez les patients traités par 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'antiacides (aluminium, magnésium) ou la cimetidine, 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 contrecarrer 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 substances actives suivantes n'a été mise en évidence: antidépresseurs tricycliques (représentant principalement la voie du CYP2D6), la warfarine (CYP2C9), la théophylline (CYP1A2), ou le diazépam (CYP3A4 et 2C19).

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

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

L'utilisation concomitante de l'olanzapine et de médicaments antiparkinsonien 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 l'être humain étant limitée, l'olanzapine ne doit être administrée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques fœtaux potentiels.

Les enfants nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris l'olanzapine) pendant le troisième trimestre de la grossesse ont un risque d'effets indésirables dont des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage pouvant varier en sévérité et durée après l'accouchement. Les symptômes suivants ont été rapportés: agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire ou difficultés à nourrir l'enfant. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être étroitement suivis.

Allaitement

Dans une étude chez des femmes saines 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). Les patientes sous traitement par olanzapine doivent être avisées de ne pas allaiter leur enfant.

Fertilité

Les effets sur la fertilité ne sont pas connus (voir rubrique 5.3 pour les 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 entraîné par l'olanzapine, 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 les plus fréquemment rapportés (observés chez $\geq 1\%$ des patients), associés à l'utilisation d'olanzapine au cours des essais cliniques, ont été: somnolence, prise de poids, éosinophilie, augmentation des taux de prolactine, de cholestérol, de la glycémie et de la triglycéridémie (voir rubrique 4.4), glucosurie, augmentation de l'appétit, sensation vertigineuse, akathisie, parkinsonisme, leucopénie, neutropénie (voir rubrique 4.4), dyskinésie, hypotension orthostatique, effets anticholinergiques, élévations transitoires asymptomatiques des aminotransférases hépatiques (voir rubrique 4.4), rash, asthénie, fatigue, pyrexie, arthralgie, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, de la gamma-glutamyltransférase, de l'uricémie, de la créatine phosphokinase sanguine et œdème.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables et les examens de laboratoire issus de la notification spontanée et des essais cliniques. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les groupes de fréquence présentés sont définis comme suit: Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
	Eosinophilie Leucopénie ¹⁰ Neutropénie ¹⁰		Thrombocytopénie ¹¹	

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				
		Hypersensibilité ¹¹		
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Prise de poids ¹	Augmentation de la cholestérolémie ^{2,3} Augmentation de la glycémie ⁴ Augmentation de la triglycéridémie ^{2,5} Glucosurie Augmentation de l'appétit	Survenue ou exacerbation d'un diabète, parfois associée à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas (voir rubrique 4.4) ¹¹	Hypothermie ¹²	
Affections du système nerveux				
Somnolence	Vertiges Akathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dyskinésie ⁶	Convulsions avec, dans la plupart des cas, des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions rapportés ¹¹ Dystonie (incluant des crises oculogyres) ¹¹ Dyskinésie tardive ¹¹ Amnésie ⁹ Dysarthrie Bégaiement ¹¹ Syndrome des jambes sans repos	Syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4) ¹² Symptômes à l'arrêt du traitement ^{7,12}	
Affections cardiaques				
		Bradycardie Allongement du QT _c (voir rubrique 4.4)	Tachycardie/fibrillation ventriculaire, mort subite (voir rubrique 4.4) ¹¹	
Affections vasculaires				
Hypotension Orthostatique ¹⁰		Atteinte thromboembolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) (voir rubrique 4.4)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
		Epistaxis ⁹		
Affections gastro-intestinales				
	Effets anticholinergiques légers et transitoires y compris constipation et	Distension abdominale ⁹ Hypersécrétion salivaire ¹¹	Pancréatite ¹¹	

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
	bouche sèche			
Affections hépatobiliaires				
	Elévations transitoires et asymptomatiques des aminotransférases hépatiques (ASAT, ALAT), particulièrement en début de traitement (voir rubrique 4.4)		Hépatite (comprenant des atteintes hépatiques cytolytiques, choléstatiques ou mixtes) ¹¹	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
	Rash	Réaction de photosensibilité Alopécie		Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
	Arthralgie ⁹		Rhabdomyolyse ¹¹	
Affections du rein et des voies urinaires				
		Incontinence urinaire Rétention urinaire Hésitation urinaire ¹¹		
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				
				Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein				
	Dysfonction érectile chez l'homme Diminution de la libido chez l'homme et la femme	Aménorrhée Agrandissement des seins Galactorrhée chez la femme Gynécomastie/ agrandissement des seins chez l'homme	Priapisme ¹²	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Asthénie Fatigue Œdème Pyrexie ¹⁰			
Investigations				
Augmentation de la prolactinémie ⁸	Augmentation des phosphatases alcalines ¹⁰ Elévation de la créatine phosphokinase ¹¹ Taux de gamma glutamyl transférase élevé ¹⁰ Taux d'acide urique	Augmentation de la bilirubine totale		

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
	élevé ¹⁰			

¹Une prise de poids cliniquement significative a été observée dans toutes les catégories d'Indice de Masse Corporelle (IMC) de départ. Après un traitement de courte durée (durée médiane de 47 jours), une augmentation de poids supérieure ou égale à 7% par rapport au poids initial a été très fréquente (22,2%), une augmentation de poids supérieure ou égale à 15% par rapport au poids initial a été fréquente (4,2%) et une augmentation de poids supérieure ou égale à 25% par rapport au poids initial a été peu fréquente (0,8%). Une augmentation de poids supérieure ou égale à 7%, à 15% et à 25% par rapport au poids initial a été très fréquente (64,4%, 31,7% et 12,3% respectivement) lors d'une utilisation prolongée (au moins 48 semaines).

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

³Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement ($< 5,17$ mmol/l) qui sont devenus élevés ($\geq 6,2$ 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.

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

⁵Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement ($< 1,69$ mmol/l) qui sont devenus élevés ($\geq 2,26$ 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.

⁶Au cours d'essais cliniques, l'incidence des troubles parkinsoniens et des dystonies chez les patients traités par 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'informations précises concernant les antécédents de mouvements anormaux extrapyramidaux de survenue aiguë ou tardive selon l'individu, on ne peut conclure à ce jour que l'olanzapine entraîne moins de dyskinésies tardives et/ou de syndromes extrapyramidaux tardifs.

⁷Des symptômes aigus tels que sueurs, insomnie, tremblement, anxiété, nausée et vomissement ont été rapportés lors de l'arrêt brutal du traitement par olanzapine.

⁸Lors d'essais cliniques de maximum 12 semaines, les concentrations plasmatiques de prolactine dépassaient la limite supérieure de l'intervalle normal chez environ 30% des patients traités par olanzapine et présentant au départ un taux de prolactine normal. Chez la majorité de ces patients, les élévations étaient généralement légères et restaient en dessous de deux fois la limite supérieure de l'intervalle normal.

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

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

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

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

Utilisation prolongée (au moins 48 semaines)

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

Information complémentaire concernant des populations particulières

Au cours d'essais cliniques chez des patients âgés déments, le traitement par olanzapine a été associé à une incidence supérieure de décès et d'effets indésirables vasculaires cérébraux par rapport au placebo (voir rubrique 4.4). Une démarche anormale et des chutes ont été des effets indésirables très fréquemment rapportés avec olanzapine. Des pneumopathies, une augmentation de la température corporelle, une léthargie, un érythème, des hallucinations visuelles et des incontinences urinaires ont été fréquemment observés.

Au cours d'essais cliniques menés chez des patients souffrant de psychoses médicamenteuses (agonistes dopaminergiques) associées à la maladie de Parkinson, 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 et d'olanzapine, la fréquence des neutropénies a été de 4,1%; un facteur contributif potentiel pourrait être des taux plasmatiques élevés de valproate. Une augmentation égale ou supérieure à 10% des cas de tremblements, bouche sèche, augmentation de l'appétit et prise de poids a été observée lors de l'association de l'olanzapine au lithium ou au valproate. Des troubles de l'élocution ont également été fréquemment rapportés. Lors de l'association de l'olanzapine au lithium ou au valproate une augmentation supérieure ou égale à 7% du poids initial est survenue chez 17,4% des patients pendant la phase aiguë du traitement (jusqu'à 6 semaines). Lors du traitement au long cours par olanzapine (jusqu'à 12 mois) dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, une augmentation de poids supérieure ou égale à 7% par rapport au poids initial a été rapportée chez 39,9% des patients.

Population pédiatrique

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

Le tableau suivant résume les effets indésirables rapportés avec une fréquence plus importante chez les patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans) que chez les patients adultes ou les effets indésirables uniquement observés lors des essais cliniques de courte durée réalisés chez les patients adolescents. Une prise de poids cliniquement significative ($\geq 7\%$) surviendrait plus fréquemment chez les adolescents comparés à des patients adultes avec une exposition comparable. L'amplitude de la prise de poids et la proportion des patients adolescents qui avaient 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 groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les groupes de fréquence présentés sont définis comme suit: Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

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

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

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

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

¹⁶ Une augmentation de la prolactinémie a été 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:

Belgique

AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
 Site internet: www.afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
 Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
 CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
 Rue du Morvan
 54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex

Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

Fax: (+33) 3 83 65 61 33

E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi – Villa Louvigny

L-2120 Luxembourg

Tél.: (+352) 2478 5592

Fax: (+352) 2479 5615

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

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, dépression respiratoire, aspiration, hypertension ou hypotension, arythmies cardiaques (moins de 2% des cas de surdosage) et arrêt cardiorespiratoire. Des évolutions fatales ont été rapportées pour des surdosages aigus à une dose aussi basse que 450 mg mais une survie a également été rapportée à la suite d'un surdosage 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 (c.à.d. lavage gastrique, administration de charbon activé). L'administration concomitante de charbon activé réduit la biodisponibilité orale de l'olanzapine de 50 à 60%.

Un traitement symptomatique et une surveillance des fonctions vitales doivent être mis en œuvre selon l'état clinique, y compris un traitement de l'hypotension et du collapsus circulatoire et une assistance respiratoire. Ne pas utiliser l'adrénaline, la dopamine ou un autre bêta-sympathomimétique car la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques peut aggraver l'hypotension. Un monitoring cardiovasculaire est nécessaire pour déceler d'éventuelles arythmies. Une surveillance médicale étroite et le monitoring doivent être poursuivis jusqu'à la guérison du patient.

5. 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, un traitement antimaniaque et thymorégulateur avec un large profil pharmacologique sur un certain nombre de récepteurs.

Dans les études précliniques, l'olanzapine a montré une affinité pour certains récepteurs ($K_i < 100$ nM) tels que les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, dopaminergiques D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, muscariniques cholinergiques M₁-M₅, α_1 -adrénergiques et histaminiques H₁. Des études de comportement chez l'animal avec l'olanzapine ont montré un antagonisme des systèmes 5-HT, dopaminergiques et cholinergiques, ce qui confirme le profil de liaison aux récepteurs. Il a été démontré dans des études *in vitro* que l'olanzapine avait une plus grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ que pour les récepteurs dopaminergiques D₂, et une plus grande activité *in vivo* sur les modèles 5-HT₂ par rapport aux modèles D₂. Il a été démontré par des études électrophysiologiques que l'olanzapine réduisait 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, test qui peut indiquer une activité antipsychotique, à des doses inférieures à celles responsables d'induction de catalepsie, effet indiquant 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 Emission de Positron (PET) chez le volontaire sain utilisant une dose orale unique (10 mg), l'olanzapine a entraîné une occupation des récepteurs 5-HT_{2A} supérieure à celle des récepteurs dopaminergiques D₂. 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 D₂ plus faible chez les patients répondant à l'olanzapine que chez les patients répondant à d'autres antipsychotiques et à la rispéridone, et comparable à celle observée chez des patients répondant à la clozapine.

Efficacité clinique

Dans les deux études versus placebo et dans deux études sur trois réalisées versus produits de référence chez 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.

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 monosodique sur la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. L'olanzapine a également montré des résultats d'efficacité comparables à l'halopéridol en termes de proportion de patients en rémission des symptômes maniaques et dépressifs à 6 et 12 semaines. Dans une étude chez des patients traités par lithium ou 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 lithium ou valproate en monothérapie.

Dans une étude de 12 mois portant sur la prévention des récurrences chez les patients ayant atteint la rémission d'un épisode maniaque après un traitement par olanzapine, et ensuite randomisés vers olanzapine ou placebo, l'olanzapine a présenté une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo pour le critère principal d'évaluation de la récurrence dans le trouble bipolaire. Pour les critères de prévention d'une récurrence maniaque ou d'une récurrence dépressive, une différence significative en faveur du groupe olanzapine par rapport au groupe placebo a également été observée.

Dans une deuxième étude de 12 mois portant sur la prévention des récurrences chez les patients ayant atteint la rémission d'un épisode maniaque après un traitement associant l'olanzapine au lithium, et ensuite randomisés vers olanzapine ou lithium seul, l'olanzapine s'est montrée statistiquement non inférieure au lithium pour le critère principal d'évaluation de la récurrence dans le trouble bipolaire (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 à un thymorégulateur (lithium ou valproate), le groupe associant l'olanzapine à un thymorégulateur (lithium ou valproate) ne présentait pas une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe traité par lithium ou valproate seul dans le délai de survenue d'une récurrence syndromique dans un trouble bipolaire.

Patients pédiatrique

Les données d'efficacité contrôlées chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) sont limitées à des études à court terme sur 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 cholestérol LDL, de triglycérides, 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 contrôlées sur le traitement de maintien ou les données sur la sécurité au long terme (voir rubriques 4.4 et 4.8).

L'information sur la sécurité à long terme est principalement limitée à des données non contrôlées en ouvert.

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 d'olanzapine.

Absorption

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

Distribution

Le taux de fixation de l'olanzapine aux protéines plasmatiques était d'environ 93%, pour une fourchette de concentration allant d'environ 7 à 1000 ng/ml. L'olanzapine se lie essentiellement à l'albumine et à l' α 1-glycoprotéine acide.

Biotransformation

L'olanzapine est métabolisée dans le foie par conjugaison et oxydation. Le principal métabolite circulant est le 10-N-glucuronide; il ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Les cytochromes P450-

CYP1A2 et P450-CYP2D6 entraînent la formation du métabolite N-desméthyl et du métabolite 2-hydroxyméthyl. 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 jeune, la demi-vie moyenne d'élimination de l'olanzapine était prolongée (51,8 versus 33,8 heures) et la clairance était 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 était légèrement prolongée (36,7 vs 32,3 heures) et la clairance était 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) n'étaient significativement différentes. 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 les non-fumeurs, par rapport aux fumeurs (hommes et femmes), la demi-vie d'élimination était prolongée (38,6 vs 30,4 heures) et la clairance était réduite (18,6 vs 27,7 l/heure).

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

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

Population pédiatrique

Adolescents (âgés de 13 à 17 ans): les paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine sont similaires entre les adolescents et les adultes. Dans des études cliniques, la moyenne d'exposition à l'olanzapine était approximativement supérieure de 27% chez les adolescents. Les différences démographiques entre les

adolescents et les adultes concernent un poids corporel moyen inférieur et un nombre moins important de fumeurs chez les adolescents. De tels facteurs pourraient contribuer à l'observation de la moyenne d'exposition plus élevée chez les adolescents.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë (dose unique)

Les signes de toxicité après administration orale chez les rongeurs étaient 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 ou une anémie sont survenues chez quelques chiens traités par 8 ou 10 mg/kg/jour (l'exposition totale à l'olanzapine [aire sous la courbe] étant 12 à 15 fois plus élevée que celle d'un homme ayant reçu une dose de 12 mg). Chez des chiens cytopéniques, aucun effet indésirable sur les cellules souches ou prolifératives de la moelle osseuse n'a été observé.

Toxicité de la reproduction

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

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

Stéarate de magnésium
L-Méthionine
Silice colloïdale anhydre
Hydroxypropylcellulose (faiblement substituée)
Crospovidone (Type B)
Aspartame
Cellulose microcristalline
Gomme de guar
Carbonate de magnésium lourd
Arôme d'orange

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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

Plaquette (OPA-Al-PVC/Al) mono-alvéolaire.

Plaquette (papier-PETP-Al/Al) munie d'un système d'ouverture par décollement.

Présentations:

Plaquettes mono-alvéolaires: 10 (échantillon), 14, 28, 30, 56, 60, 98, 126 et 154 comprimés orodispersibles.

Plaquettes munies d'un système d'ouverture par décollement: 10 (échantillon), 14, 28, 30, 56, 60, 98, 126 et 154 comprimés orodispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Olanzapine Instant EG 5 mg comprimés orodispersibles (plaquettes mono-alvéolaires): BE373116

Olanzapine Instant EG 5 mg comprimés orodispersibles (plaquettes munies d'un système d'ouverture par décollement): BE373107

Olanzapine Instant EG 10 mg comprimés orodispersibles (plaquettes mono-alvéolaires): BE373134

Olanzapine Instant EG 10 mg comprimés orodispersibles (plaquettes munies d'un système d'ouverture par décollement): BE373125

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

Date de première autorisation: 13 juillet 2010

Date de dernier renouvellement: 23 juin 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2020