

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olanzapine Sandoz 5 mg comprimés pelliculés
Olanzapine Sandoz 7,5 mg comprimés pelliculés
Olanzapine Sandoz 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 mg :

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'olanzapine.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 148,22 mg de lactose (sous forme monohydratée).

7,5 mg :

Chaque comprimé pelliculé contient 7,5 mg d'olanzapine.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 222,33 mg de lactose (sous forme monohydratée).

10 mg :

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'olanzapine.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 296,44 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

5 mg :

Blanc, rond, d'environ 8 mm de diamètre, présentant une ligne de sécabilité d'un côté.
Le comprimé pelliculé peut être divisé en doses égales.

7,5 mg :

Blanc, rond, d'environ 9 mm de diamètre.

10 mg :

Blanc, rond, d'environ 10 mm de diamètre, présentant une ligne de sécabilité d'un côté.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

Olanzapine Sandoz est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.
Chez les patients ayant présenté une réponse au traitement initial, Olanzapine Sandoz est efficace pour maintenir l'amélioration clinique durant la thérapie d'entretien.

Olanzapine Sandoz est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

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

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

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

Lors du traitement de la schizophrénie ou de l'épisode maniaque et en prévention des récurrences d'un trouble bipolaire, on peut ensuite ajuster la posologie quotidienne sur base de l'état clinique individuel. Cette posologie est de l'ordre de 5 à 20 mg/jour. Il n'est conseillé d'augmenter la dose au-delà de la posologie initiale recommandée qu'après avoir effectué une réévaluation clinique adéquate et dans ce cas, il faut généralement respecter des intervalles de minimum 24 heures.

Olanzapine Sandoz peut s'administrer indépendamment des repas, car la prise de nourriture ne modifie pas l'absorption. Lorsqu'on arrête le traitement par Olanzapine Sandoz, il faut envisager une réduction progressive de la dose.

Populations particulières

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Chez ces patients, il faut envisager une réduction de la dose initiale (5 mg). En cas d'insuffisance hépatique modérée (cirrhose, classe A ou B de Child-Pugh), il faut administrer une dose initiale de 5 mg et ne l'augmenter qu'avec prudence.

Fumeurs

En routine, la dose initiale et l'intervalle posologique ne sont pas nécessairement différents chez les fumeurs et les non-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).

En présence de plus d'un facteur associé à un métabolisme plus lent (sexe féminin, âge gériatrique, non-fumeur), il faut envisager une réduction de la dose initiale. Chez ces patients, lorsqu'elle s'avère indiquée, l'augmentation de la posologie doit être modérée.

(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 ayant 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 recommandée dans le traitement des patients atteints de démence accompagnée de troubles psychotiques et/ou de 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 des Creatine Phosphokinase, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou des symptômes

évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicée non accompagnée d'autres signes de SMN, tous les médicaments antipsychotiques y compris olanzapine doivent être arrêtés.

Hyperglycémie et diabète

Des cas d'hyperglycémie et/ou de survenue ou exacerbation d'un diabète, associés parfois à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés peu fréquemment (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 Olanzapine Sandoz, 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 l'olanzapine au cours d'essais cliniques versus placebo (voir rubrique 4.8). Les modifications lipidiques doivent être prises en charge de façon appropriée au plan clinique, notamment chez les patients présentant des troubles lipidiques et chez les patients ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement de troubles lipidiques. 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 en rapport avec le système cholinergique.

Fonction hépatique

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

Neutropénie

La prudence s'impose chez les patients dont le nombre de leucocytes et/ou de neutrophiles est faible quelle qu'en soit la cause, chez les patients recevant des médicaments connus pour induire des neutropénies, chez les patients ayant des antécédents de dépression médullaire ou de myélotoxicité médicamenteuse, chez les patients atteints de dépression médullaire qu'elle soit en relation avec une pathologie intercurrente, une radiothérapie ou une chimiothérapie et chez les patients atteints d'hyperéosinophilie ou de syndromes myéloprolifératifs. Des neutropénies ont été fréquemment rapportées lors de l'administration concomitante de l'olanzapine et du valproate (voir rubrique 4.8).

Arrêt du traitement

Des symptômes aigus tels que sueurs, insomnie, tremblements, anxiété, nausées ou vomissements ont été très 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 avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc notamment chez le sujet âgé ou chez des patients présentant un syndrome de QT long congénital, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie cardiaque, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie.

Atteintes thrombo-emboliques

Des atteintes thrombo-emboliques veineuses ont été peu fréquemment rapportées avec l'association temporelle du traitement par l'olanzapine ($\geq 0,1\%$ 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 (telle l'immobilisation prolongée) doit être identifié et des mesures préventives mises en œuvre.

Activité générale sur le Système Nerveux Central

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

Convulsions

L'olanzapine doit être utilisée avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de convulsions ou qui sont placés dans des conditions susceptibles d'abaisser leur seuil convulsif. Des cas de convulsions ont été rapportés peu fréquemment 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 des 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 sujets âgés 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 avec l'olanzapine. Dans une étude observationnelle rétrospective, le risque de mort subite présumée d'origine cardiaque chez les patients traités avec l'olanzapine a été environ le double du risque existant chez les patients ne prenant pas d'antipsychotiques. Dans cette étude, le risque avec l'olanzapine a été comparable au risque avec des antipsychotiques atypiques inclus dans une analyse groupée.

Population pédiatrique

L'olanzapine n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents. Des études réalisées chez des

patients âgés de 13 à 17 ans ont montré divers événements indésirables, incluant prise de poids, modification des paramètres métaboliques et élévations des taux sanguins de prolactine. (Voir rubriques 4.8 et 5.1).

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 éventuelles affectant l'olanzapine

L'olanzapine étant métabolisée par le CYP1A2, les substances pouvant spécifiquement induire ou inhiber cette isoenzyme peuvent affecter la pharmacocinétique de l'olanzapine.

Induction du CYP1A2

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

Inhibition du CYP1A2

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

Réduction de la biodisponibilité

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

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

Médicaments pouvant être affectés par l'olanzapine

L'olanzapine peut contrecarrer les effets des agonistes directs et indirects de la dopamine.

En milieu *in vitro*, l'olanzapine n'inhibe pas les isoenzymes principales du CYP450 (par ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). On ne s'attend donc à la survenue d'aucune interaction particulière, comme on l'a vérifié lors d'études *in vivo*, qui n'ont révélé aucune inhibition du métabolisme des substances actives suivantes : antidépresseurs tricycliques (représentant surtout la voie du CYP2D6), warfarine (CYP2C9), théophylline (CYP1A2) ou diazépam (CYP3A4 et 2C19).

L'olanzapine ne présente aucune interaction en cas d'administration concomitante de lithium ou de buprénorphine.

Le suivi thérapeutique des taux plasmatiques de valproate a indiqué qu'il n'était pas nécessaire d'ajuster la posologie du valproate après l'introduction d'un traitement concomitant par olanzapine.

Activité générale sur le Système Nerveux Central

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

Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques (y compris à l'olanzapine) pendant le troisième trimestre de la grossesse risquent de présenter des effets indésirables, notamment des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage dont la sévérité et la durée peuvent varier après l'accouchement. On a rapporté des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire ou de trouble alimentaire. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être surveillés attentivement.

Allaitement

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

Fertilité

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Adultes

Les effets indésirables associés au traitement par l'olanzapine, les plus fréquemment rapportés (≥ 1 % des patients) au cours des essais cliniques ont été : somnolence, prise de poids, éosinophilie, augmentation des taux de prolactine, de cholestérol, de la glycémie et de la triglycéridémie (voir rubrique 4.4), glucosurie, augmentation de l'appétit, sensation vertigineuse, akathisie, parkinsonisme, leucopénie, neutropénie (voir rubrique 4.4), dyskinésie, hypotension orthostatique, effets anticholinergiques, élévations transitoires asymptomatiques des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4), rash, asthénie, fatigue, pyrexie, arthralgie, élévation des phosphatases alcalines, taux élevé de gamma-GT, taux élevé d'acide urique, taux élevé de créatine phosphokinase et œdème.

Liste des effets indésirables, présentés sous forme de tableau

La liste des effets indésirables présentés dans le tableau suivant a été établie à partir du recueil des événements indésirables et des examens de laboratoire issus de la notification spontanée et des essais cliniques. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de

gravité décroissante. Les catégories de fréquence sont définies ainsi:

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Très rare ($< 1/10.000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Des classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Eosinophilie Leucopénie ¹⁰ Neutropénie ¹⁰		Thrombocytopénie ¹¹	
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité ¹¹	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids ¹	Augmentation de la cholestérolémie ^{2,3} Augmentation de la glycémie ⁴ Augmentation de la triglycéridémie ^{2,5} Glucosurie Augmentation de l'appétit		Survenue ou exacerbation d'un diabète, associée parfois à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas (voir rubrique 4.4)	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 bien des facteurs de risque de convulsions rapportés. Dystonie (y compris crise oculogyre) ¹¹ Dyskinésie tardive ¹¹ Amnésie ⁹ Dysarthrie Bégaiement ¹¹ Syndrome des jambes sans repos	Syndrome Malin des Neuroleptiques (voir rubrique 4.4) ¹² Symptômes de sevrage ^{7,12}	
Affections cardiaques			Bradycardie Allongement du QTc (voir rubrique 4.4)	Tachycardie/ fibrillation ventriculaire Mort subite	

				(voir rubrique 4.4) ¹¹	
Affections vasculaires	Hypotension orthostatique		Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) (voir rubrique 4.4)		
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
			Saignements de nez ⁹		
Affections gastro-intestinales		Effets anticholinergiques légers et transitoires tels que constipation et bouche sèche	Distension abdominale ⁹ Hypersécrétion salivaire	Pancréatite ¹¹	
Affections hépatobiliaires		Elévations transitoires et asymptomatiques des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT), particulièrement en début de traitement (voir rubrique 4.4).		Hépatite (comprenant des atteintes hépatiques cytolytiques, cholestatiques ou mixtes) ¹¹	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Réaction de photo-sensibilité 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 Miction difficile ¹¹		
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales					Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysfonction érectile chez l'homme Diminution de	Aménorrhée Augmentation du volume des seins		Priapisme ¹²

		la libido chez l'homme et la femme	Galactorrhée chez la femme Gynécomastie/augmentation du volume des seins chez l'homme		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie Fatigue Oedème Pyrexie ¹⁰			
Investi-gations	Augmentation de la prolactinémie ⁸	Elévation des phosphatases alcalines ¹⁰ Elévation de la créatine phosphokinase ¹¹ Taux élevé de gamma-GT ¹⁰ Taux élevé d'acide urique ¹⁰	Augmentation de la bilirubine totale		

¹Une prise de poids cliniquement significative a été observée dans toutes les catégories d'Indice de Masse Corporelle (IMC) de départ. Après un traitement de courte durée (durée médiane de 47 jours), une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % par rapport au poids initial a été très fréquente (22.2 %), une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % par rapport au poids initial a été fréquente (4,2 %) et une augmentation de poids supérieure ou égale à 25 % par rapport au poids initial a été peu fréquente (0,8 %). Une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 %, à 15 % et à 25 % par rapport au poids initial a été très fréquente (64,4 %, 31,7 % et 12,3 % respectivement) lors d'une utilisation prolongée (au moins 48 semaines).

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

³Observée pour des taux à jeun normaux au début du traitement (< 5,17mmol/l) qui sont devenus élevés (≥ 6,2mmol/l). Une augmentation des taux de cholestérol total à jeun ayant une valeur limite au début du traitement (≥ 5,17- < 6,2mmol/l) à des valeurs élevées (≥ 6,2mmol/l) a été très fréquente.

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

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

⁶Au cours d'essais cliniques, l'incidence des troubles parkinsoniens et des dystonies dans le groupe olanzapine était numériquement supérieure à celle du groupe placebo (pas de différence statistique significative). Les patients traités par l'olanzapine ont présenté une plus faible incidence de troubles parkinsoniens, d'akathisie et de dystonie que les patients traités par l'halopéridol à des posologies comparables. En l'absence d'information précise concernant les antécédents de mouvements

anormaux extrapyramidaux de survenue aiguë ou tardive, on ne peut conclure à ce jour que l'olanzapine entraîne moins de dyskinésies tardives et/ou de syndromes extrapyramidaux tardifs.

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

⁸Dans 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. Chez les patients souffrant de schizophrénie, les taux de prolactine moyens ont diminué sans interruption du traitement, alors que des augmentations moyennes ont été observées chez les patients avec d'autres diagnostics. Les variations moyennes étaient modérées.

⁹Événement indésirable identifié dans le cadre des essais cliniques dans la base de données intégrée sur l'olanzapine

¹⁰Tel qu'évalué grâce aux valeurs mesurées dans le cadre des essais cliniques, dans la base de données intégrée sur l'olanzapine

¹¹Événement indésirable identifié grâce aux rapports spontanés suite à la mise sur le marché du produit, avec une fréquence déterminée, au moyen de la base de données intégrée sur l'olanzapine

¹²Événement indésirable identifié grâce aux rapports spontanés suite à la mise sur le marché du produit, avec une fréquence estimée à la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %, au moyen de la base de données intégrée sur 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 déments, le traitement par olanzapine a été associé à une incidence supérieure de décès et d'événements indésirables vasculaires cérébraux par rapport au placebo (voir rubrique 4.4). Une démarche anormale et des chutes ont été des événements indésirables très fréquemment rapportés avec olanzapine. Des pneumopathies, une augmentation de la température corporelle, une léthargie, un érythème, des hallucinations visuelles et des incontinences urinaires ont été fréquemment observés.

Au cours d'essais cliniques menés chez des patients parkinsoniens souffrant de psychoses médicamenteuses (agonistes dopaminergiques), une aggravation de la symptomatologie parkinsonienne et des hallucinations ont été très fréquemment rapportées et ce, de façon plus fréquente, qu'avec le placebo.

Au cours d'un essai clinique mené chez des patients présentant un épisode maniaque dans le cadre de troubles bipolaires, lors de la prise concomitante de valproate la fréquence des neutropénies a été de 4,1 % ; un facteur contributif potentiel pourrait être des taux plasmatiques élevés de valproate. Une augmentation supérieure à 10 % des cas de tremblements, bouche sèche, augmentation de l'appétit et prise de poids a été observée lors de l'association de l'olanzapine au lithium ou au valproate. Des troubles de l'élocution ont également été fréquemment rapportés. Lors de l'association de l'olanzapine au lithium ou au divalproex une augmentation supérieure ou égale à 7 % du poids initial est survenue chez 17,4 % des patients pendant la phase aiguë du traitement (jusqu'à 6 semaines). Lors du traitement au long cours par l'olanzapine (jusqu'à 12 mois) dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % par rapport au

poids initial a été rapportée chez 39,9 % des patients.

Population pédiatrique

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

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

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

Les catégories de fréquence sont définies ainsi:

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$).

Troubles du métabolisme et de la nutrition <i>Très fréquent:</i> Prise de poids ¹³ , augmentation de la triglycéridémie ¹⁴ , augmentation de l'appétit. <i>Fréquent:</i> Augmentation de la cholestérolémie ¹⁵ .
Affections du système nerveux <i>Très fréquent:</i> Sédation (dont hypersomnie, léthargie, somnolence)
Affections gastro-intestinales <i>Fréquent:</i> Bouche sèche
Affections hépatobiliaires <i>Très fréquent:</i> Elévations des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT ; 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 ($\geq 1,016 - < 1,467$ mmol/l) devenant élevée ($\geq 1,467$ mmol/l).

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

¹⁶Augmentation de la prolactinémie rapportée chez 47,4 % des patients adolescents.

Déclaration d'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

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

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

D'autres conséquences médicalement significatives d'un surdosage sont : délire, convulsions, coma, possibilité de Syndrome Neuroleptique Malin, dépression respiratoire, aspiration, hypertension ou hypotension, arythmies cardiaques (< 2 % des cas de surdosage) et arrêt cardio-pulmonaire. On a rapporté des cas d'issue fatale lors de surdosages aigus au moyen de doses aussi faibles que 450 mg, mais on a également rapporté un cas de survie suite à un surdosage aigu par une dose de 2 g d'olanzapine orale.

Prise en charge

Il n'existe aucun antidote spécifique à l'olanzapine. L'induction de vomissements est déconseillée. Les procédures standard de prise en charge d'un surdosage peuvent s'avérer indiquées (par ex. lavage gastrique, administration de charbon activé). On a constaté que l'administration concomitante de charbon activé réduit de 50 à 60 % la biodisponibilité orale de l'olanzapine.

Il faut instaurer le traitement symptomatique et la surveillance des fonctions vitales selon le tableau clinique. Ces mesures incluent le traitement de l'hypotension et du collapsus circulatoire, ainsi que le soutien de la fonction respiratoire. L'épinéphrine, la dopamine ou d'autres agents sympathomimétiques ayant une activité β -agoniste ne doivent pas être utilisés, car une bêta stimulation peut aggraver l'hypotension. Un suivi cardiovasculaire s'avère nécessaire pour détecter les éventuelles arythmies. Le contrôle médical étroit et la surveillance doivent se poursuivre jusqu'au rétablissement du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines.
Code ATC : N05AH03.

Effets pharmacodynamiques

L'olanzapine est un agent antipsychotique, antimaniaque et stabilisateur de l'humeur. Il présente un large profil pharmacodynamique par l'intermédiaire de nombreux systèmes de récepteurs.

Au cours d'études précliniques, l'olanzapine présentait une affinité pour toute une gamme de récepteurs (K_i ; < 100 nM) : pour les récepteurs sérotoninergiques (5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆), pour les récepteurs dopaminergiques (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅), pour les récepteurs cholinergiques muscariniques (m₁-m₅), pour les récepteurs α_1 -adrénergiques et pour les récepteurs histaminergiques H₁. Des études comportementales réalisées chez l'animal avec l'olanzapine ont indiqué que l'antagonisme 5HT,

dopaminergique et cholinergique concordait avec le profil de liaison au récepteur. *In vitro*, l'olanzapine présentait une affinité plus élevée pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT₂ que pour les récepteurs dopaminergiques D₂. Dans les modèles *in vivo*, son activité 5HT₂ était plus élevée que son activité D₂. Des études électrophysiologiques ont démontré que l'olanzapine réduisait de manière sélective la décharge des neurones mésolimbiques dopaminergiques (A10), et qu'elle exerçait peu d'effet sur les voies striatales (A9) impliquées dans la fonction motrice. L'olanzapine réduisait la réponse conditionnée d'évitement, qui constitue un test reflétant l'activité antipsychotique, à des doses inférieures à celles produisant une catalepsie, un effet indicateur d'effets secondaires moteurs. Contrairement à certains autres agents neuroleptiques, l'olanzapine augmente la réponse au test « anxiolytique ».

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

Efficacité clinique

Lors de deux études contrôlées par placebo sur deux, et lors de deux études contrôlées par comparateur sur trois, réalisées chez plus de 2.900 patients schizophrènes présentant des symptômes tant positifs que négatifs, l'olanzapine était associée à une amélioration significativement plus importante des symptômes négatifs et positifs.

Lors d'une étude comparative, multinationale, traitant des troubles schizophréniques, schizoaffectifs et associés, et réalisée en double aveugle chez 1.481 patients présentant des degrés variables de symptômes dépressifs associés (à l'état initial, score moyen de 16,6 sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg), l'analyse prospective secondaire de la modification du score de l'humeur, de l'état initial à la dernière valeur connue, a démontré l'existence d'une amélioration statistiquement significative ($p = 0,001$) en faveur de l'olanzapine (-6,0) par rapport à l'halopéridol (-3,1).

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

Lors d'une étude de prévention des récurrences de 12 mois, réalisée chez des patients présentant un épisode maniaque, ayant obtenu une rémission suite au traitement par olanzapine et ayant subi une randomisation vers le groupe olanzapine ou le groupe placebo, l'olanzapine présentait une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo, concernant le critère d'évaluation primaire de récurrence bipolaire. L'olanzapine présentait également un avantage statistiquement significatif par rapport au placebo en termes de prévention des récurrences tant de la manie que de la dépression.

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

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

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 l'olanzapine, les adolescents ont pris de manière significative plus de poids comparativement aux adultes. L'ampleur des modifications des taux à jeun de cholestérol total, de triglycérides, de cholestérol LDL et de prolactine (voir rubriques 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 le 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

Absorption

Après administration orale, l'olanzapine est bien absorbée et le pic plasmatique est atteint dans les 5 à 8 heures. La prise de nourriture n'affecte pas l'absorption. La biodisponibilité orale absolue par rapport à l'administration intraveineuse n'a pas été déterminée.

Distribution

La liaison de l'olanzapine aux protéines plasmatiques atteignait environ 93 % pour une fourchette de concentrations allant d'environ 7 à environ 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-glucuroconjugué, qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Les cytochromes P450-CYP1A2 et P450-CYP2D6 contribuent à la formation des métabolites N-déméthyl et 2-hydroxyméthyl. Lors des études animales, ces deux métabolites présentaient en milieu *in vivo* une activité pharmacologique significativement inférieure à celle de l'olanzapine. L'activité pharmacologique principale provient de la substance mère olanzapine.

Élimination

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

Chez des sujets âgés sains (65 ans et plus), la demi-vie moyenne d'élimination était plus longue par rapport à celle des sujets non âgés (51,8 contre 33,8 h), et la clairance était réduite (17,5 l/h contre 18,2 l/h). La variabilité pharmacocinétique observée chez les patients âgés est du même ordre que celle des sujets non âgés. Chez 44 patients > 65 ans et atteints de schizophrénie, l'administration d'une dose de 5 à 20 mg/jour n'était pas associée à un profil différent d'effets secondaires.

Chez des sujets féminins, la demi-vie moyenne d'élimination était un peu plus longue par rapport aux sujets masculins (36,7 contre 32,3 h) et la clairance était réduite (18,9 l/h contre 27,3 l/h). Néanmoins, l'olanzapine (5 à 20 mg) présentait un profil de sécurité comparable chez les femmes (n = 467) et chez les hommes (n = 869).

Insuffisance rénale

Chez des patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 10 ml/min), par rapport aux sujets sains, il n'existait aucune différence significative concernant la demi-vie moyenne d'élimination (37,7 contre 32,4 h) ou la clairance (21,2 l/h contre 25,0 l/h). Une étude d'équilibre de masse a révélé qu'environ 57 % de l'olanzapine marquée de manière radioactive s'éliminent 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 à chez les 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 des sujets non-fumeurs (hommes et femmes), la demi-vie moyenne d'élimination était plus longue (38,6 heures contre 30,4 h) par rapport aux sujets fumeurs et la clairance était réduite (18,6 l/h contre 27,7 l/h).

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

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

Population pédiatrique

Adolescents (âgés de 13 à 17 ans) : 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)

Chez les rongeurs, les signes d'une toxicité orale étaient les signes caractéristiques d'intoxication par des composés neuroleptiques puissants : hypoactivité, coma, tremblements, convulsions cloniques, salivation et prise de poids. Les doses létales médianes étaient d'environ 210 mg/kg (souris) et 175 mg/kg (rats). Les chiens toléraient des doses uniques orales allant jusqu'à 100 mg/kg, sans mortalité. Les signes cliniques étaient : sédation, ataxie, tremblements, accélération de la fréquence cardiaque, difficultés respiratoires, myosis et anorexie. Chez le singe, l'administration de doses orales uniques allant jusqu'à 100 mg/kg a donné lieu à une prostration et, en cas de doses plus fortes, à un état de semi-conscience.

Toxicité en administration répétée

Lors d'études réalisées durant jusqu'à 3 mois chez la souris et jusqu'à 1 an chez le rat et le chien, les effets principaux étaient une dépression du SNC, des effets anti-cholinergiques et des troubles hématologiques périphériques. Une tolérance s'est développée à la dépression du SNC. Les paramètres de croissance diminuaient en cas d'administration de fortes doses. Chez le rat, des effets réversibles associés à une élévation des taux de prolactine incluaient une réduction du poids des ovaires et de l'utérus, ainsi que des modifications morphologiques de l'épithélium vaginal et de la glande mammaire.

Toxicité hématologique

On a observé des effets sur les paramètres hématologiques dans chaque espèce, dont des réductions liées à la dose des leucocytes circulants chez la souris, et des réductions non spécifiques des leucocytes circulants chez le rat ; néanmoins, on n'a observé aucun signe de cytotoxicité médullaire. Une neutropénie réversible, une thrombocytopénie ou une anémie s'est développée chez quelques chiens traités par une dose de 8 ou 10 mg/kg/jour (l'exposition totale à l'olanzapine [aire sous la courbe – ASC] est 12 à 15 fois plus élevée que celle subie par un homme ayant reçu une dose de 12 mg). Chez les chiens cytopéniques, on n'a observé aucun effet indésirable sur les progéniteurs et sur les cellules proliférantes de la moelle osseuse.

Toxicité sur les fonctions de reproduction

L'olanzapine n'induit aucun effet tératogène. Une sédation altérait les performances d'accouplement des rats mâles. Les cycles œstraux étaient affectés à des doses de 1,1 mg/kg (soit 3 fois la dose maximale chez l'être humain) et les paramètres de reproduction étaient altérés chez des rats ayant reçu une dose de 3 mg/kg (soit 9 fois la dose maximale chez l'être humain). Chez les descendants de rats traités par olanzapine, on a observé des retards du développement foetal et des réductions transitoires des taux d'activité des descendants.

Mutagénicité

Au cours d'une gamme complète de tests standard, incluant des tests de mutation bactérienne et des tests réalisés *in vitro* et *in vivo* chez des mammifères, l'olanzapine n'était ni mutagène ni clastogène.

Carcinogénicité

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose (sous forme monohydratée)

Hydroxypropylcellulose

Crospovidone

Cellulose microcristalline

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique

Macrogol 3350

Dioxyde de titane (E 171)

Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Flacon en PEHD :

Durée de conservation après la première ouverture : 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Conditions de conservation après ouverture du flacon en PEHD :
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans des plaquettes en aluminium/aluminium et insérés dans un carton, ou dans un flacon en PEHD avec un dessiccant dans le bouchon.

Présentations :

Plaquette : 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 70, 98, 100, 500 comprimés pelliculés.

Flacon : 50, 100, 250 ou 500 comprimés pelliculés.

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
1800 Vilvoorde
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Olanzapine Sandoz 5 mg comprimés pelliculés

Plaquettes: BE319575

Flacons en HDPE : BE319584

Olanzapine Sandoz 7,5 mg comprimés pelliculés

Plaquettes: BE319593

Flacons en HDPE : BE319602

Olanzapine Sandoz 10 mg comprimés pelliculés

Plaquettes: BE319611

Flacons en HDPE : BE319627

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

Date de première autorisation : 16/01/2008

Date de dernier renouvellement : 13/01/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2020