



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/399568/2013
EMA/H/C/000890

Résumé EPAR à l'intention du public

Zypadhera

olanzapine

Le présent document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Zypadhera. Il explique de quelle manière l'évaluation du médicament à laquelle le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a procédé l'a conduit à rendre un avis favorable à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché et à établir ses recommandations relatives aux conditions d'utilisation de Zypadhera.

Qu'est-ce que Zypadhera?

Zypadhera est un médicament qui contient le principe actif olanzapine. Il est disponible sous la forme d'une poudre et d'un solvant à reconstituer en suspension injectable à libération prolongée. «Libération prolongée» signifie que le principe actif est libéré lentement, sur plusieurs semaines, après son injection.

Dans quel cas Zypadhera est-il utilisé?

Zypadhera est utilisé pour maintenir l'amélioration des symptômes chez les patients schizophrènes, qui sont déjà stabilisés au cours d'un traitement initial par l'olanzapine, administré par voie orale. La schizophrénie est une maladie mentale qui se manifeste par un certain nombre de symptômes, comme la difficulté à organiser ses pensées et son discours, les hallucinations (fait d'entendre ou de voir des choses qui n'existent pas), la méfiance et les délires (perceptions erronées).

Le médicament n'est délivré que sur ordonnance.

Comment Zypadhera est-il utilisé?

Zypadhera est administré par injection profonde dans le muscle fessier par un médecin ou un(e) infirmier(ère) formé(e) pour pratiquer ce type d'injection.

Zypadhera est administré aux doses de 150, 210 ou 300 mg toutes les deux semaines, ou de 300 ou 405 mg toutes les quatre semaines. Le dosage dépend de la dose d'olanzapine que le patient prenait auparavant par voie orale. Les patients doivent être étroitement surveillés pour des signes de rechute



(retour des symptômes) durant le premier ou les deux premiers mois du traitement et la dose doit être ajustée si nécessaire.

Zypadhera n'est pas recommandé chez les patients de plus de 65 ans. Toutefois, les patients âgés de 65 à 75 ans ou présentant des problèmes de reins ou de foie peuvent utiliser Zypadhera si une dose efficace et bien tolérée d'olanzapine par voie orale a été trouvée. Une dose initiale plus faible peut être nécessaire chez les patients dont l'organisme est susceptible de dégrader lentement l'olanzapine, comme les patients souffrant de problèmes de foie modérés.

Zypadhera ne doit pas être injecté par la voie intraveineuse ou sous-cutanée. Dans de rares cas, les patients sous Zypadhera peuvent développer des symptômes de surdosage de l'olanzapine après l'injection, si le médicament est accidentellement injecté dans une veine. Les symptômes de surdosage comprennent la sédation (sommolence) et le délire (confusion). Comme beaucoup de patients doivent être surveillés par un personnel qualifié pour ces symptômes pendant au moins trois heures après l'injection, Zypadhera doit leur être administré dans un centre médical disposant des installations appropriées pour traiter un éventuel surdosage. Il faut continuer à surveiller les patients qui présentent des symptômes de surdosage, jusqu'à ce que ces derniers aient disparu.

Comment Zypadhera agit-il?

Le principe actif de Zypadhera, l'olanzapine, est un médicament antipsychotique. Il est connu en tant qu'antipsychotique «atypique», car il est différent des anciens médicaments antipsychotiques disponibles depuis les années 1950. L'olanzapine se fixe sur plusieurs récepteurs différents de la surface des cellules nerveuses du cerveau. Cela perturbe les signaux transmis entre les cellules cérébrales par les «neurotransmetteurs», des substances chimiques permettant aux cellules nerveuses de communiquer entre elles. On pense que l'effet bénéfique de l'olanzapine est dû au fait qu'il bloque les récepteurs des neurotransmetteurs 5-hydroxytryptamine (également appelée sérotonine) et dopamine. Comme ces neurotransmetteurs interviennent dans la schizophrénie, l'olanzapine aide à normaliser l'activité cérébrale, diminuant ainsi les symptômes de la maladie.

L'olanzapine est autorisée dans l'Union européenne (UE) depuis 1996. Elle est disponible en comprimés, en comprimés orodispersibles (comprimés qui se dissolvent dans la bouche) et pour injections à action rapide dans Zyprexa, Zyprexa Velotab et d'autres médicaments. L'olanzapine contenue dans Zypadhera se présente sous forme de «pamoate», un sel qui rend l'olanzapine moins soluble. Il en résulte que le principe actif est libéré lentement, pendant plus de quatre semaines après l'injection de Zypadhera.

Quelles études ont été menées sur Zypadhera?

L'olanzapine étant déjà autorisée dans l'UE sous le nom de Zyprexa, la société a utilisé certaines des données relatives à Zyprexa à l'appui de la demande d'utilisation de Zypadhera.

Zypadhera a fait l'objet de deux études principales incluant des adultes schizophrènes. La première étude a porté sur le traitement initial de la schizophrénie et la seconde sur le maintien de la réponse au traitement par l'olanzapine:

- l'étude du traitement initial visait à comparer les effets de trois doses de Zypadhera à ceux d'un placebo (injections fictives) chez 404 patients. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la modification des symptômes mesurés sur une échelle standard de la schizophrénie après huit semaines;
- l'étude du traitement d'entretien visait à comparer les effets de quatre doses de Zypadhera à ceux de l'olanzapine prise par voie orale chez 1 065 patients. Trois des doses de Zypadhera étaient

«élevées» (300 mg et 150 mg toutes les deux semaines, ainsi que 405 mg toutes les quatre semaines) et une dose était «faible» (45 mg toutes les quatre semaines). Tous les patients inclus dans cette étude avaient été stabilisés par d'autres traitements de la schizophrénie et avaient pris de l'olanzapine par voie orale pendant au moins six semaines avant le début de l'étude. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le temps écoulé avant que les symptômes ne s'aggravent et le nombre de patients dont les symptômes s'étaient aggravés sur 24 semaines.

Quel sont les bénéfices démontrés par Zypadhera au cours des études?

Dans l'étude portant sur le traitement initial de la schizophrénie, Zypadhera s'est avéré plus efficace que le placebo. Les scores obtenus pour les symptômes étaient d'environ 100 points au début de l'étude, mais avaient baissé d'environ 25 points chez les patients ayant reçu Zypadhera après huit semaines, contre environ 9 points chez les patients ayant reçu le placebo. L'efficacité de Zypadhera était supérieure à celle du placebo à partir de la deuxième semaine de traitement.

Dans l'étude portant sur le maintien de la réponse au traitement par l'olanzapine, Zypadhera était d'une efficacité équivalente à celle de l'olanzapine prise par voie orale: chez 10% des patients ayant reçu Zypadhera toutes les deux semaines, les symptômes s'étaient aggravés, contre 7% de ceux ayant pris l'olanzapine par voie orale. Les doses «élevées» de Zypadhera se sont avérées plus efficaces que la dose «faible» dans la prévention de l'aggravation des symptômes.

Quel sont les risques associés à l'utilisation de Zypadhera?

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Zypadhera (chez plus d'un patient sur 10) sont la prise de poids, la somnolence (envie de dormir), l'hypotension orthostatique (baisse soudaine de la tension lors du passage à la position debout) et une augmentation des taux de prolactine (une hormone). Pour une description complète des effets indésirables observés sous Zypadhera, voir la notice.

Zypadhera ne doit pas être utilisé chez les personnes présentant une hypersensibilité (allergie) à l'olanzapine ou à l'un des autres composants. Il ne doit pas non plus être utilisé chez les patients présentant un risque de glaucome à angle fermé (augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil).

Pourquoi Zypadhera a-t-il été approuvé?

Le CHMP a noté que Zypadhera est efficace aussi bien dans le traitement initial de la schizophrénie que pour le maintien d'une réponse au traitement de la schizophrénie. Toutefois, le CHMP a observé que les injections à libération prolongée ne sont pas adaptées pour une utilisation en tant que traitement initial, parce qu'il faut au moins une semaine avant que le médicament ne réduise les symptômes et parce que les patients peuvent avoir besoin d'un contrôle rapide des symptômes. De plus, il n'est pas possible d'arrêter le traitement après avoir administré une injection à libération prolongée, ce qui ne serait pas approprié chez des patients présentant des effets indésirables. Le comité a estimé que les bénéfices de Zypadhera sont supérieurs à ses risques et a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour Zypadhera.

Quelles sont les mesures prises pour assurer la sécurité de Zypadhera?

La société qui fabrique Zypadhera fournira un programme de formation aux médecins, infirmières et pharmaciens, ainsi qu'une carte aux patients dans tous les États membres, leur rappelant comment utiliser le médicament en toute sécurité. Cela inclura des informations sur ce qu'il convient de faire

avant et après chaque injection, les différences entre Zypadhera et d'autres médicaments injectables contenant de l'olanzapine, ainsi que les recommandations sur la façon dont les patients doivent être surveillés.

Autres informations relatives à Zypadhera:

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Zypadhera le 19 novembre 2008.

L'EPAR complet relatif à Zypadhera est disponible sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Pour plus d'informations sur le traitement par Zypadhera, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Dernière mise à jour du présent résumé: 05-2013