

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MYLAN-OLANZAPINE**

Comprimés d'olanzapine

2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg

Agent antipsychotique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : 19 mars, 2020

N° de contrôle de la présentation : 237006

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	1
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	1
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	1
CONTRE-INDICATIONS	2
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	2
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	29
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	31
SURDOSAGE	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	33
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	36
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	38
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	38
ESSAIS CLINIQUES.....	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	51
TOXICOLOGIE.....	54
RÉFÉRENCES	59
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	63

Pr **MYLAN-OLANZAPINE**

Comprimés d'olanzapine

2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg and 20 mg

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Tous ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg	Lactose monohydraté, l'amidon de maïs, l'amidon de maïs pré-gélatinisé, crospovidone, et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes :

Schizophrénie et troubles apparentés

Mylan-Olanzapine est indiqué pour le traitement de courte durée et d'entretien de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés. Dans des essais cliniques contrôlés, l'olanzapine a démontré son efficacité à traiter les symptômes positifs et négatifs.

L'olanzapine a démontré qu'elle maintenait efficacement l'amélioration clinique pendant un traitement d'entretien d'un an chez les patients qui avaient répondu au traitement initial.

Trouble bipolaire :

Mylan-Olanzapine est indiqué pour le traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire I. Il s'administre seul ou en association avec des agents utilisés couramment dans le traitement du trouble bipolaire aigu (p. ex. lithium ou divalproex sodique).

L'efficacité de l'olanzapine employée seule dans le traitement d'entretien des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire chez des patients qui avaient répondu au traitement de courte durée par olanzapine a été démontrée au cours de deux essais de 1 an évaluant le « délai de rechutes » (voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II).

Le médecin qui choisit d'utiliser Mylan-Olanzapine pour des périodes prolongées doit réévaluer périodiquement l'utilité thérapeutique d'emploi du médicament à long terme en fonction de chaque patient (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Gériatrie (≥ 65 ans): Mylan-Olanzapine n'est pas indiqué chez les personnes âgées ayant une démence. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – l'encadré Importantes

mis en garde et précautions et Cas particuliers. La prudence s'impose lorsqu'on traite des patients gériatriques avec Mylan-Olanzapine. Voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'olanzapine n'ont pas été établies chez les enfants et son administration aux enfants n'est pas recommandée. Voir également les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pédiatrie (< 18 ans) et EFFETS INDÉSIRABLES, Autres essais cliniques, Réactions indésirables notées chez les adolescents (13-17 ans).

CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Olanzapine est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au médicament ou aux excipients du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter les sections FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION et CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Taux de mortalité accru chez les personnes âgées ayant une démence :

Des personnes âgées ayant une démence et traitées par antipsychotiques atypiques ont été exposées à un risque accru de décès par rapport au groupe témoin. Les résultats d'une analyse de treize essais cliniques contrôlés par placebo portant sur divers antipsychotiques atypiques (durée modale de traitement de 10 semaines) ont montré que dans cette population de patients traités par ces médicaments, le taux de décès était en moyenne 1,6 fois plus élevé. Les causes de décès étaient diverses et, dans la plupart des cas, semblaient d'origine cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex. pneumonie). (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Emploi chez les personnes âgées ayant une démence)

Généralités

Syndrome malin des neuroleptiques :

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) constitue un ensemble de symptômes pouvant être fatals et il a été signalé lors de l'administration d'antipsychotiques, y compris olanzapine.

Les manifestations cliniques du SMN sont une hyperpyrexie, une rigidité musculaire, une altération de l'état de conscience et des signes d'instabilité du système nerveux autonome (rythme cardiaque irrégulier ou pression artérielle instable, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). À ces signes peuvent s'ajouter une élévation de la créatine kinase, une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

Pour poser un diagnostic, il importe de reconnaître les cas où le tableau clinique comprend à la fois une maladie grave (p. ex. pneumonie, infection générale) et des signes ou des symptômes

extrapyramidaux non traités ou traités insuffisamment. Parmi les autres considérations importantes du diagnostic différentiel, citons la toxicité anticholinergique centrale, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et toute pathologie primaire du système nerveux central.

Le traitement du SMN doit inclure 1) l'interruption immédiate de tous les médicaments antipsychotiques, y compris Mylan-Olanzapine, ainsi que des autres médicaments non essentiels au traitement, 2) le traitement énergique des symptômes et la surveillance médicale, et 3) le traitement de tout trouble médical concomitant grave pour lequel il existe des traitements spécifiques. Il n'existe aucun consensus général au sujet d'un traitement pharmacologique spécifique pour le SMN non compliqué.

Lorsque l'administration de médicaments antipsychotiques s'impose chez un patient qui s'est rétabli d'un SMN, il faut envisager la reprise potentielle du traitement avec beaucoup de prudence. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, car on a signalé des cas de récurrence du SMN.

Prise de poids :

L'olanzapine a été associée à une prise de poids pendant les essais cliniques. On a noté une prise de poids cliniquement significative dans toutes les catégories d'indice de masse corporelle (IMC) au départ (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Autres réactions indésirables signalées pendant les essais cliniques sur les préparations orale et intramusculaire d'olanzapine toute indication confondue, Changements de poids). À partir des données regroupées de patients traités par olanzapine à des doses variant de 5 à 20 mg par jour, la prise de poids moyenne était de 5,4 kg. Le changement moyen de poids était comparable dans les cas de schizophrénie ou de manie liée au trouble bipolaire. Une analyse rétrospective portant sur 573 patients recevant l'olanzapine pendant une période allant jusqu'à 3 ans a révélé que la dose n'était pas un facteur significatif permettant de prédire les changements de poids plus marqués à long terme.

Dans des études de longue durée (au moins 48 semaines), tant l'importance de la prise de poids que la proportion de patients traités par olanzapine connaissant une prise de poids cliniquement significative étaient supérieures à celles observées dans les études de plus courte durée. Dans le cadre d'une exposition prolongée à l'olanzapine, une prise de poids d'au moins 25 % par rapport au départ était très courante (≥ 10 %).

Régulation de la température corporelle :

Les agents antipsychotiques sont reconnus pour perturber la capacité de l'organisme à réduire sa température corporelle centrale. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit Mylan-Olanzapine à des patients qui seront exposés à des circonstances pouvant contribuer à une élévation de la température centrale, p. ex., exercice intense, exposition à une chaleur extrême, traitement concomitant par des médicaments exerçant une activité anticholinergique ou patients sujets à la déshydratation.

Effet possible sur les fonctions cognitives et motrices :

En raison du risque de somnolence lié à la prise de Mylan-Olanzapine, il faut mettre les patients en garde contre l'utilisation de machines dangereuses, y compris les véhicules

motorisés, tant qu'ils ne seront pas raisonnablement certains que le traitement par Mylan-Olanzapine ne leur cause aucun effet indésirable.

Chutes :

Mylan-Olanzapine peut entraîner de la somnolence, une hypotension orthostatique ainsi que de l'instabilité motrice et sensorielle, ce qui peut provoquer des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures. Chez les patients présentant des maladies ou des affections ou prenant des médicaments susceptibles d'exacerber ces effets, il faut procéder à une évaluation complète du risque de chute au moment d'instaurer le traitement antipsychotique et répéter périodiquement cette évaluation dans le cas des patients recevant un traitement antipsychotique de longue durée.

Carcinogénèse et mutagenèse

Pour les données chez des animaux, voir la section TOXICOLOGIE de la Partie II.

Cardiovasculaire

Hypotension et syncope :

Comme d'autres médicaments qui inhibent fortement les récepteurs alpha-1 adrénergiques, Mylan-Olanzapine peut déclencher une hypotension orthostatique, de la tachycardie, des étourdissements et, parfois une syncope, en particulier à l'instauration du traitement. Dans une base de données d'essais cliniques, sur 2500 patients traités par olanzapine par voie orale, la syncope a été signalée dans 0,6 % des cas (15/2500). Le risque d'hypotension orthostatique et de syncope peut être réduit au minimum en amorçant le traitement par 5 mg tous les jours (voir section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). En cas d'hypotension, il faut envisager une augmentation plus graduelle jusqu'à l'atteinte de la dose cible.

On doit faire preuve de prudence particulière lorsqu'on administre Mylan-Olanzapine en présence d'une maladie cardiovasculaire connue (antécédents d'infarctus du myocarde ou d'ischémie, d'insuffisance cardiaque ou de troubles de la conduction), d'un accident vasculaire cérébral ou d'affections prédisposant à une hypotension (déshydratation, hypovolémie et traitement antihypertenseur).

Thromboembolie veineuse :

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris d'embolie pulmonaire fatale, ayant un lien dans le temps avec la prise d'antipsychotiques, dont olanzapine, ont été signalés dans des rapports de cas et/ou des études d'observation. Lors de la prescription de olanzapine, tous les facteurs de risque possibles de TEV doivent être dépistés et des mesures préventives doivent être prises étant donné que des facteurs de risque de TEV sont souvent présents chez les patients atteints de schizophrénie. De très rares cas de TEV ont été signalés chez les patients traités par olanzapine au cours de la période suivant sa commercialisation.

L'intervalle QT :

Au cours des essais cliniques, un allongement du QTc cliniquement significatif (QT corrigé selon la formule de Fridericia [QTcF] \geq 500 millisecondes [msec] à n'importe quel moment après l'inclusion chez les patients ayant à l'inclusion un QTcF < 500 msec) a été rapporté de manière peu fréquente (0,1 % to 1 %) chez les patients traités par olanzapine, sans différence significative par rapport au placebo quant aux événements cardiaques associés. Cependant,

comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lors de la co-prescription avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, notamment chez les personnes âgées, chez les patients présentant un syndrome de QT long congénital, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie cardiaque, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après sa commercialisation).

Mort cardiaque :

Dans une étude observationnelle-rétrospective, les patients traités avec des antipsychotiques atypiques (y compris l'olanzapine) ou antipsychotiques typiques ont eu une augmentation similaire liée à la dose de présomption de mort cardiaque subite (MCS) comparativement aux non-utilisateurs d'antipsychotique (Presque deux fois plus le risque que celui des non-utilisateurs). Dans les rapports après la commercialisation de l'olanzapine, l'événement de la drépanocytose a été très rarement rapporté.

Endocrine et métabolisme

Hyperglycémie :

Comme avec d'autres antipsychotiques, de rares cas d'exacerbation de diabète et d'hyperglycémie préexistants ont été signalés et de très rares cas d'acidocétose diabétique et de coma diabétique, y compris certains cas mortels, ont été rapportés pendant le traitement par olanzapine, parfois chez des patients n'ayant aucun antécédent d'hyperglycémie (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES; section Effets indésirables du médicament signalés après sa commercialisation). Dans certains de ces cas, une prise de poids survenue antérieurement a été notée et aurait pu être un facteur prédisposant. Une mesure de la glycémie et du poids corporel est recommandée au début du traitement et régulièrement par la suite.

Dans les essais cliniques (durée maximale de 52 semaines), l'olanzapine était associée à une plus grande variation moyenne du taux de glucose par rapport au placebo. Des modifications cliniquement significatives liées au traitement du taux de glucose à jeun ont été observées chez les patients présentant ou non un déséquilibre glycémique possible au départ (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Autres réactions indésirables signalées pendant les essais cliniques sur les préparations orale et intramusculaire d'olanzapine toute indication confondue, Variations glycémiques).

L'évaluation de la relation entre l'emploi d'antipsychotiques atypiques et l'apparition d'anomalies glucosiques est rendue compliquée par le risque plus élevé de diabète accompagnant la schizophrénie et l'incidence croissante de diabète dans la population générale. Autant de facteurs de confusion qui ne permettent pas d'élucider complètement la relation entre les antipsychotiques atypiques et l'apparition de réactions indésirables hyperglycémiques. Le risque d'apparition de ces réactions serait plus grand lors d'un traitement par antipsychotique atypique d'après les résultats d'une étude épidémiologique, mais il n'existe aucune estimation fiable de ce risque.

Lors de tout traitement par antipsychotique atypique, on doit surveiller l'apparition de symptômes d'hyperglycémie, notamment, polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse. En cas d'apparition de ces symptômes, le taux de glycémie à jeun doit être mesuré. Dans la plupart des cas, les symptômes ont disparu dès l'arrêt du traitement par antipsychotique atypique. Malgré

l'arrêt du traitement, il était nécessaire, dans certains cas, de continuer le traitement antidiabétique. Lors de l'instauration d'un traitement par antipsychotique atypique et en présence de facteurs de risque de diabète (p. ex. obésité, antécédents familiaux de diabète), la glycémie à jeun doit être mesurée au début du traitement et périodiquement par la suite. Si un diabète est diagnostiqué, on doit régulièrement mesurer la glycémie pour dépister toute aggravation de la régulation glucosique.

Hyperprolactinémie :

Comme les autres médicaments qui inhibent les récepteurs dopaminergiques D₂ et/ou les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂, l'olanzapine peut augmenter les taux de prolactine. Les hausses associées au traitement par olanzapine sont généralement faibles et peuvent diminuer en cours de traitement.

Puisque les expériences de cultures tissulaires montrent qu'environ le tiers des cancers du sein chez l'humain sont dépendants de la prolactine *in vitro*, Mylan-Olanzapine ne doit être administré en présence d'un diagnostic de cancer du sein que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques possibles. Il faut également faire preuve de prudence lorsqu'on envisage l'administration de Mylan-Olanzapine en présence de tumeurs de l'hypophyse. Les manifestations possibles associées aux concentrations élevées de prolactine sont l'aménorrhée, la galactorrhée et la ménorragie.

Comme on l'observe couramment avec les composés qui stimulent la libération de prolactine, l'administration d'olanzapine a entraîné une augmentation de l'incidence des néoplasmes mammaires chez le rat et la souris. Les différences physiologiques entre le rat et l'humain concernant la prolactine rendent la signification clinique de ces observations ambiguë. À ce jour, ni les études cliniques, ni les études épidémiologiques n'ont révélé d'association entre l'administration prolongée de ces médicaments et les tumeurs mammaires.

Une hyperprolactinémie de longue date associée à un hypogonadisme peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse chez les femmes et les hommes.

Lipides :

Des taux de lipides ont augmenté chez les sujets traités par olanzapine dans des essais cliniques contrôlés par placebo. Des modifications cliniquement significatives liées au traitement du taux de lipides à jeun ont été observées chez les patients présentant ou non des signes de dyslipidémie au départ (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Autres réactions indésirables signalées pendant les essais cliniques sur les préparations orale et intramusculaire d'olanzapine toute indication confondue, sous-section Lipides). Une surveillance clinique appropriée est recommandée, y compris des analyses du taux de lipides au départ et au suivi.

Gastro-intestinal

Effet antiémétique :

En raison de son activité antidopaminergique, l'olanzapine peut exercer un effet antiémétique. Cet effet peut masquer les signes de toxicité dus à un surdosage par d'autres médicaments ou les symptômes de maladies comme une tumeur cérébrale ou une obstruction intestinale.

Génito-urinaire

Priapisme :

De rares cas de priapisme ont été signalés avec l'utilisation d'antipsychotiques, tel l'olanzapine. Cette réaction indésirable, qui est également associée à d'autres psychotropes, ne semblait pas être liée à la dose et n'était pas corrélée à la durée du traitement. Le mécanisme d'action le plus probable du priapisme est une réduction relative du tonus sympathique.

Rétention urinaire :

L'olanzapine possède des propriétés anticholinergiques pouvant entraîner des réactions indésirables, comme la rétention urinaire. Il y a eu plusieurs rapports de pharmacovigilance faisant état d'une rétention urinaire grave chez des patients traités par olanzapine; dans certains cas, un cathétérisme était nécessaire. Mylan-Olanzapine doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une rétention urinaire avérée, des antécédents de rétention urinaire ou des facteurs de risque de rétention urinaire (p. ex. une hyperplasie bénigne de la prostate). Mylan-Olanzapine doit également être prescrit avec prudence chez les patients prenant des anticholinergiques, car ils peuvent nuire à la miction.

Hématologique

Indices hématologiques :

Au cours des essais cliniques sur l'olanzapine administrée par voie orale, aucune donnée n'a montré que l'olanzapine entravait la fonction de la moelle osseuse, même en présence d'antécédents de neutropénie ou de leucopénie, liées à la clozapine. La prise d'olanzapine était accompagnée dans 5,7 % des cas d'une hausse surtout passagère du nombre d'éosinophiles au-delà de la gamme des valeurs normales. Les hausses n'étaient liées à aucun symptôme ni phénomène allergique reconnaissables ni à des changements des autres indices hématologiques. De rares cas de leucopénie ont été signalés avec l'olanzapine. Dans les cas de symptômes d'infection, les numérations leucocytaires et différentielles doivent être prises en considération.

Une neutropénie, une granulocytopénie et une agranulocytose ont été signalées lors de l'utilisation d'antipsychotiques. On recommande donc de réaliser une formule sanguine complète (FSC) chez les patients avant le début du traitement par olanzapine, puis périodiquement pendant toute la durée du traitement.

Hépatique

Élévations des aminotransférases :

Au cours des essais cliniques avant commercialisation, le traitement par olanzapine par voie orale a été associé à une hausse des aminotransférases hépatiques, principalement de l'ALT (SGPT). D'après une base de données cliniques sur 2 280 patients traités par olanzapine et ayant eu des valeurs de départ d'ALT (SGPT) de 60 UI/L ou moins, on a observé des hausses de l'ALT liées au traitement et supérieures à 120 UI/L dans 5,9 % des cas (134/2280), supérieures à 200 UI/L dans 1,9 % des cas (44/2280) et supérieures à 400 UI/L dans 0,2 % des cas (5/2280). Aucune valeur n'a dépassé 700 UI/L. Aucun des cas ayant eu des valeurs élevées n'a manifesté de symptômes cliniques relevant d'une insuffisance hépatique. La majorité des hausses des aminotransférases ont été observées pendant les 6 premières semaines de traitement. La plupart se sont révélées passagères (66 %) alors que les patients poursuivaient le traitement par olanzapine ou ont chuté (11 %) lors du dernier dosage effectué. Parmi les 134 patients traités par olanzapine et ayant eu une augmentation des concentrations enzymatiques à

plus de 120 UI/L, 20 patients ont interrompu le traitement (6 en raison de troubles hépatiques et 14 pour d'autres motifs) alors que leur valeur d'ALT (SGPT) continuait à augmenter. Aucun des 38 patients traités par olanzapine ayant eu des valeurs de départ d'ALT (SGPT) supérieures à 90 UI/L n'a présenté de hausse dépassant 400 UI/L.

Après commercialisation, de rares cas d'hépatite ont été signalés ainsi que de très rares cas de lésions cholestatiques ou de lésions hépatiques mixtes. De très rares cas d'insuffisance hépatique, y compris de décès, ont été signalés après commercialisation. Voir EFFECTS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT SIGNALÉS APRÈS SA COMMERCIALISATION.

Il faut prendre des précautions lorsqu'on administre Mylan-Olanzapine à des patients présentant des troubles hépatiques préexistants ou traités par des médicaments pouvant exercer des effets hépatotoxiques, ou en présence de signes ou symptômes d'insuffisance hépatique liés au traitement.

En cas d'insuffisance hépatique connue ou soupçonnée avant le début du traitement par Mylan-Olanzapine, il est recommandé de faire les analyses de laboratoire appropriées, dont le dosage de l'aminotransférase. On recommande de réévaluer périodiquement la concentration d'aminotransférase et d'effectuer également cette évaluation en cas de signes et symptômes évocateurs d'un trouble hépatique pendant le traitement par Mylan-Olanzapine.

Neurologique

Dyskinésies tardives :

Les dyskinésies tardives (DT), syndrome constitué de mouvements dyskinétiques involontaires pouvant être irréversibles, sont associées à l'usage de médicaments antipsychotiques. Les dyskinésies tardives sont plus fréquentes chez les sujets âgés, mais peuvent survenir à tout âge. On ignore si le risque de DT est le même pour tous les médicaments antipsychotiques. Cependant, lors d'essais de prolongation à double insu portant sur un traitement d'entretien de longue durée (894 patients sous olanzapine; durée médiane du traitement par olanzapine : 237 jours), l'olanzapine a été associée à une incidence moins élevée statistiquement significative de DT liées au traitement comparativement à l'halopéridol. Lors d'essais de prolongation à double insu portant sur la monothérapie d'entretien de longue durée du trouble bipolaire (567 patients sous olanzapine pendant jusqu'à 1 an), il n'y a pas eu de DT chez les patients recevant l'olanzapine, selon les effets indésirables signalés ou selon l'échelle de mesure des mouvements involontaires anormaux (*Abnormal Involuntary Movement Scale* ou AIMS). Les DT ont été très rarement signalées ($\leq 0,0025$ %) dans les études de surveillance après commercialisation.

On croit que les risques de dyskinésies tardives et d'irréversibilité des DT augmentent avec la durée du traitement et la dose cumulative de médicaments antipsychotiques. Le syndrome peut toutefois se manifester, quoique plus rarement, après des périodes relativement brèves de traitement à faibles doses. Il n'existe aucun traitement connu pour les cas avérés de DT. Le syndrome peut rétrocéder, partiellement ou complètement, lors du retrait des médicaments antipsychotiques. Le traitement par des médicaments antipsychotiques peut toutefois supprimer les signes et symptômes de dyskinésies tardives et masquer ainsi le syndrome sous-jacent.

Compte tenu de ces observations, il faut prescrire Mylan-Olanzapine de manière à réduire au minimum le risque de dyskinésies tardives. Comme tout médicament antipsychotique, Mylan-Olanzapine doit être réservé aux patients qui semblent en retirer des bienfaits substantiels. On doit rechercher la dose efficace la plus faible et la durée de traitement la plus brève pour de tels patients. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement.

Lorsque des signes ou symptômes de dyskinésies tardives surviennent chez un patient traité par Mylan-Olanzapine, il faut envisager l'interruption du traitement. Dans certains cas, la poursuite du traitement par Mylan-Olanzapine est bénéfique, malgré la présence du syndrome de DT.

Crises convulsives :

On sait que les neuroleptiques classiques abaissent le seuil convulsif. Au cours des essais cliniques, des crises convulsives sont survenues chez un petit nombre de patients traités par olanzapine (0,9 %, 22/2500). Chez plusieurs d'entre eux, il y avait des facteurs de confusion susceptibles d'avoir contribué à la manifestation des crises convulsives. Mylan-Olanzapine doit être administré avec précaution en présence d'antécédents de crises convulsives ou d'affections associées à des crises convulsives ou chez les patients dont le seuil convulsif est abaissé.

Psychiatrique

Suicide :

La possibilité de suicide ou de tentative de suicide est inhérente à la psychose. Le traitement médicamenteux des patients à haut risque doit donc s'accompagner d'une surveillance étroite et d'un traitement clinique approprié.

Rénal

Acide urique :

Dans la base de données provenant des essais cliniques après commercialisation, l'olanzapine administrée par voie orale a été associée à de légères hausses de l'acide urique chez certains patients. Toutefois, 1 seul patient traité par olanzapine a été atteint de goutte liée au traitement, et la concentration initiale d'acide urique chez ce patient était au moins aussi élevée que toutes les concentrations observées pendant la prise d'olanzapine.

Peau

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse :

Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS de l'anglais *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ont été signalés chez des patients exposés à l'olanzapine. Le syndrome DRESS est une combinaison de trois éléments ou plus parmi les suivants : réaction cutanée (comme une éruption ou une dermatite exfoliative), éosinophilie, fièvre, lymphadénopathie, et au moins une complication liée à un système ou à un organe comme une hépatite, une néphrite, une pneumonite, une myocardite ou une péricardite. Des cas graves de réactions indésirables cutanées se sont parfois révélés fatals. Mettre fin au traitement par l'olanzapine si la présence d'un syndrome DRESS est soupçonnée

Cas particuliers

Femmes enceintes :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Il faut recommander aux patientes d'informer leur médecin si elles deviennent enceintes ou souhaitent

le devenir pendant un traitement par Mylan-Olanzapine. Puisque les expériences chez les femmes enceintes sont limitées, ce médicament ne devrait être administré pendant la grossesse que si les avantages potentiels justifient les risques possibles pour le fœtus.

Effets non tératogènes :

Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques (y compris à Olanzapine) au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque de symptômes extrapyramidaux ou de symptômes de sevrage à la naissance. On a signalé des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation chez ces nouveau-nés. Ces complications ont été d'intensité variable; même si dans certains cas les symptômes ont été spontanément résolutifs, dans d'autres, les nouveau-nés ont dû recevoir des soins intensifs et être hospitalisés de façon prolongée.

Mylan-Olanzapine ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent nettement sur les risques possibles pour le fœtus.

Travail et parturition/accouchement :

L'olanzapine n'a pas perturbé la parturition chez la rate. L'effet de l'olanzapine sur le travail et l'accouchement chez la femme n'est pas connu.

Femmes qui allaitent :

Allaitement :

Dans une étude chez des femmes en bonne santé qui allaitaient, l'olanzapine a été excrétée dans le lait maternel. L'exposition moyenne du nouveau-né (mg/kg) à l'état d'équilibre a été évaluée à 1,8 % de la dose d'olanzapine (mg/kg) administrée à la mère. Il faut recommander aux patientes de ne pas allaiter lorsqu'elles prennent Mylan-Olanzapine.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de olanzapine chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies; son administration n'est donc pas recommandée.

Une prise de poids liée à l'emploi d'antipsychotiques atypiques a été observée chez des populations de patients composées d'enfants et d'adolescents. Indépendamment de toutes autres modifications durant le traitement par des antipsychotiques atypiques, la prise de poids peut être associée à des effets néfastes sur d'autres paramètres métaboliques (p. ex. la glycémie et le métabolisme des lipides). Un état métabolique et un poids anormaux durant l'enfance ont été associés à des manifestations cardiovasculaires indésirables à l'âge adulte. La prise de poids et les modifications touchant d'autres paramètres métaboliques en lien avec la prise d'antipsychotiques atypiques peuvent être plus fréquentes ou plus graves chez les enfants et les adolescents que chez les patients adultes.

L'innocuité à long terme des antipsychotiques atypiques, notamment en ce qui a trait à la possibilité d'effets cardiométaboliques et d'effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental chez les patients de moins de 18 ans, n'a pas fait l'objet d'évaluations systématiques.

On a signalé une prise de poids et une dysrégulation lipidique plus importantes chez les adolescents que chez les adultes lors du traitement par l'olanzapine. La fréquence de l'élévation du taux sérique de prolactine ainsi que la valeur moyenne de ce taux se sont également révélées significativement plus marquées chez les adolescents que chez les adultes traités par le médicament. La hausse des aminotransférases hépatiques de même que les troubles liés à la sédation sont aussi des manifestations davantage observées chez ces jeunes patients.

Voir également la section EFFETS INDÉSIRABLES, Autres essais cliniques, Réactions indésirables notées chez les adolescents (13-17 ans).

Gériatrie (≥ 65 ans):

Le nombre de personnes âgées de 65 ans et plus atteintes de schizophrénie ou de troubles apparentés à qui l'on a administré de l'olanzapine par voie orale au cours des essais cliniques était limité (n = 44). Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre Mylan-Olanzapine aux personnes âgées puisque les anomalies hépatiques, rénales, cardiovasculaires et du système nerveux central ainsi que l'emploi concomitant d'autres médicaments sont plus fréquents dans ce groupe (voir section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Emploi chez les personnes âgées ayant une démence :

Taux de mortalité global :

Les résultats d'une méta-analyse de 13 essais cliniques contrôlés par placebo sur divers antipsychotiques atypiques ont montré que les personnes âgées ayant une démence et traitées par ces médicaments avaient obtenu un taux accru de mortalité par rapport au placebo. Dans cinq de ces essais cliniques comprenant l'emploi d'olanzapine orale chez cette population de patients, le taux de mortalité était de 3,5% dans le groupe traité par olanzapine par rapport à 1,5% chez ceux recevant le placebo. L'emploi de Mylan-Olanzapine n'est pas indiqué chez les personnes âgées ayant une démence.

Dysphagie :

Des troubles de motilité de l'œsophage et une pneumonie par aspiration ont été associés à la prise d'un agent antipsychotique. La pneumonie par aspiration est une cause courante de morbidité et de mortalité chez les patients qui souffrent d'une maladie d'Alzheimer avancée. L'olanzapine et les autres agents antipsychotiques doivent être administrés avec prudence aux patients qui présentent un risque de pneumonie par aspiration.

Effets cérébrovasculaires indésirables, y compris les accidents vasculaires cérébraux, chez les patients âgés atteints de démence :

Des effets cérébrovasculaires indésirables (p. ex. accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire), y compris des décès, ont été signalés chez les patients âgés atteints de psychose liée à la démence participant aux essais cliniques sur l'olanzapine. Au cours des études contrôlées par placebo, l'incidence des effets cérébrovasculaires indésirables a été plus élevée chez les patients traités par olanzapine par rapport à ceux recevant le placebo (1,3 % contre 0,4 %, respectivement ; voir section RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Mylan-Olanzapine n'est pas indiqué pour le traitement des personnes âgées ayant une démence.

On ne possède pas suffisamment de renseignements pour déterminer si les effets cérébrovasculaires indésirables chez les patients âgés atteints de démence sont associés spécifiquement à l'olanzapine ou à tous les antipsychotiques. Les données des études cliniques semblent indiquer que le risque d'effets cérébrovasculaires indésirables est plus élevé chez les patients présentant une démence de type vasculaire ou mixte que d'autres types de démence.

On recommande d'évaluer les risques et les avantages du traitement par Mylan-Olanzapine chez les personnes âgées ayant une démence, en tenant compte des prédicteurs du risque d'effets cérébrovasculaires indésirables chez chaque patient. On doit aviser les patients et les soignants de signaler sur-le-champ les signes et symptômes d'effets cérébrovasculaires indésirables possibles, tels que faiblesse soudaine ou engourdissement du visage, des bras ou des jambes et troubles de la parole ou de la vue.

Emploi en présence de maladies concomitantes :

L'expérience clinique sur l'administration de l'olanzapine à des patients atteints d'une maladie concomitante est restreinte. On recommande donc la prudence lorsqu'on administre Mylan-Olanzapine à des patients présentant des maladies ou des troubles pouvant perturber le métabolisme ou l'activité pharmacodynamique de l'olanzapine (voir section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Partie II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Emploi en présence de troubles cardiaques :

L'olanzapine n'a pas été évaluée chez les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. Ces patients ont été exclus des essais cliniques effectués avant la commercialisation du médicament.

Emploi chez les patients ayant un diabète ou pouvant y être exposés :

Comme avec d'autres antipsychotiques, de rares cas d'exacerbation de diabète et d'hyperglycémie préexistants ont été signalés et de très rares cas d'acidocétose diabétique et de coma diabétique, y compris certains cas mortels, ont été rapportés pendant le traitement par olanzapine, parfois chez des patients n'ayant aucun antécédent d'hyperglycémie (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES; section Effets indésirables du médicament signalés après sa commercialisation). Dans certains de ces cas, une prise de poids survenue antérieurement a été notée et aurait pu être un facteur prédisposant. Un suivi clinique approprié est conseillé auprès des patients ayant un diabète ou à risque de développer un diabète sucré.

Emploi en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique :

Des études de pharmacologie clinique à petite échelle avec des doses uniques (voir Partie II : section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE) ont montré que la pharmacocinétique de l'olanzapine demeure en grande partie inchangée en présence d'insuffisance rénale ou hépatique. Étant donné l'expérience clinique limitée, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'olanzapine à des patients atteints de ces troubles (voir section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Autres maladies concomitantes :

Puisque l'olanzapine a démontré une activité anticholinergique *in vitro*, la prudence s'impose lorsqu'on prescrit ce médicament en présence d'une hypertrophie symptomatique de la prostate, d'un glaucome à angle fermé ou d'un iléus paralytique et d'affections apparentées.

Au cours des essais, un seul cas d'hypertension intracrânienne préexistante a été exacerbé.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les taux de fréquence cités représentent la proportion de sujets qui ont éprouvé, au moins une fois, une réaction indésirable liée au traitement dans la catégorie mentionnée. Une réaction était jugée liée au traitement si elle se manifestait pour la première fois ou s'aggravait au cours du traitement par rapport à l'évaluation initiale. Il est important de noter que, même si les réactions ont été signalées en cours de traitement, elles ne sont pas nécessairement causées par celui-ci.

Effets indésirables du médicament au cours des essais cliniques

Le médecin prescripteur doit savoir que les chiffres figurant dans les tableaux ne peuvent servir à prédire l'incidence d'effets indésirables dans sa pratique normale puisque les caractéristiques des patients et d'autres facteurs diffèrent de ceux qui prévalaient pendant les essais cliniques. De même, les fréquences mentionnées ne peuvent être comparées aux valeurs obtenues dans d'autres essais cliniques où les traitements, les usages et les investigateurs n'étaient pas les mêmes. Les chiffres mentionnés fournissent néanmoins au médecin prescripteur certains renseignements de base pour évaluer la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux à l'incidence des réactions indésirables dans la population étudiée.

Incidence des réactions indésirables associées à l'abandon du traitement :

Schizophrénie et troubles apparentés :

Lors d'essais à court terme, contrôlés par placebo, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les taux d'abandons dus aux réactions indésirables avec l'olanzapine et le placebo. Dans l'ensemble, 5 % des patients du groupe recevant l'olanzapine ont abandonné le traitement en raison de réactions indésirables par rapport à 6 % dans le groupe placebo. Les abandons attribuables à l'élévation des taux de l'ALT (SGPT) étaient toutefois considérés comme liés au médicament (2 % pour l'olanzapine par rapport à 0 % pour le placebo) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Rénal).

Trouble bipolaire :

Manie liée au trouble bipolaire

Lors d'essais à court terme, contrôlés par placebo, dans l'ensemble, il n'y avait pas de différence dans le taux d'abandons dus à des réactions indésirables (2 % pour l'olanzapine, 2 % pour le placebo).

Traitement d'entretien du trouble bipolaire

Au cours de l'essai clinique à long terme (1 an) contrôlé par placebo, 16 % (n = 35) des 225 patients traités par olanzapine ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable par rapport à 9 % (n = 12) des 136 patients ayant reçu un placebo.

Au cours de l'essai clinique à long terme (1 an) contrôlé par substance active, 19 % (n = 41) des 217 patients traités par olanzapine ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable par rapport à 26 % (n = 55) des 214 patients traités par le lithium.

Tous les essais cliniques à court terme sur la schizophrénie et la manie liée au trouble bipolaire :

Sur les 1 796 patients traités par olanzapine par voie orale dans les essais cliniques à court terme contrôlés par substance active, nommément par l'halopéridol, 98 (5 %) ont abandonné le traitement en raison de réactions indésirables par rapport à 66 des 810 (8 %) traités par l'halopéridol.

Tous les essais cliniques à court terme – Base de données intégrée globale sur l'innocuité :
Dans une base de données d'essai clinique de pré-commercialisation sur 2 500 patients traités par olanzapine, 14,9 % (372/2500) ont abandonné le traitement en raison d'une réaction indésirable. Environ la moitié de ces abandons (183/372) étaient associés à la psychopathologie sous-jacente. Les autres réactions le plus souvent citées (incidence de 0,5 % à 0,6 %) comme raison de l'abandon dans le groupe olanzapine étaient : augmentation des taux d'ALT (SGPT), grossesse non planifiée, augmentation des taux de créatine kinase et convulsions.

Incidence des réactions indésirables fréquemment observées :

Schizophrénie et troubles apparentés :

Dans les essais contrôlés par placebo sur la schizophrénie, les réactions indésirables le plus souvent signalées en relation avec l'olanzapine (incidence \geq 5 % et qui était au moins le double de celle observée avec le placebo) étaient les suivantes : étourdissements (11 % pour l'olanzapine contre 4 % pour le placebo), constipation (9 % contre 3 %), augmentation de l'ALT (SGPT) (8 % contre 3 %), trouble de la personnalité (8 % contre 4 %), prise de poids (6 % contre 1 %), acathésie (5 % contre 1 %) et hypotension orthostatique (5 % contre 2 %).

Trouble bipolaire :

Manie liée au trouble bipolaire

Dans les essais contrôlés par placebo sur la manie bipolaire évaluant l'olanzapine comme monothérapie, les réactions indésirables les plus fréquentes associées à l'olanzapine (incidence \geq 5 % et qui était au moins le double de celle observée avec le placebo) étaient la somnolence (35 % contre 13 %), la sécheresse de la bouche (22 % contre 7 %), les étourdissements (18 % contre 6 %), l'asthénie (15 % contre 6 %) la constipation (11 % contre 5 %), la dyspepsie (11 % contre 5 %), l'augmentation de l'appétit (6 % contre 3 %) et les tremblements (6 % contre 3 %).

Dans les essais contrôlés par placebo sur la manie bipolaire évaluant l'olanzapine en association médicamenteuse, les réactions indésirables les plus fréquentes associées à l'association de l'olanzapine avec le lithium ou le valproate (incidence \geq 5 % et qui était au moins le double de celle observée avec le placebo) étaient les suivantes : sécheresse de la bouche (association olanzapine 32 %, placebo 9 %), prise de poids (26 % contre 7 %), augmentation de l'appétit (24 % contre 8 %), étourdissement (14 % contre 7 %), dorsalgie (8 % contre 4 %), constipation (8 % contre 4 %), trouble de l'élocution (7 % contre 1 %), ptyalisme (6 % contre 2 %), amnésie (5 % contre 2 %) et paresthésie (5 % contre 2 %). En plus de la liste précédente d'effets indésirables identifiés pendant les essais cliniques de traitement d'association pour la manie liée au trouble bipolaire, des tremblements (\geq 10 %) ont également été signalés.

Traitement d'entretien du trouble bipolaire

Au cours de l'essai clinique d'un an contrôlé par placebo sur le délai de survenue d'une rechute du trouble bipolaire, les effets indésirables le plus souvent associés à l'olanzapine (incidence \geq 5 % et au moins le double de l'incidence observée avec le placebo) ont été : prise de poids (8 % avec l'olanzapine contre 1,5 % avec le placebo), céphalées non spécifiées (6,7 % contre 2,9 %), fatigue (6,2 % contre 1,5 %) et dépression (5,8 % contre 2,9 %).

Essais cliniques menés sur d'autres indications :

Une démarche anormale et des chutes ont été observées très fréquemment (\geq 10 %) au cours des essais cliniques chez des patients âgés atteints de psychose liée à la démence. De plus, une incontinence urinaire et une pneumonie ont été signalées fréquemment (\geq 1 % et $<$ 10 %) chez ces patients.

Dans les essais cliniques chez des patients présentant une psychose d'origine médicamenteuse (agoniste dopaminergique) associée à la maladie de Parkinson, une aggravation des symptômes parkinsoniens et des hallucinations ont été signalées très fréquemment et plus souvent qu'avec le placebo.

Réactions indésirables d'une incidence de 1 % ou plus lors du traitement par olanzapine par voie orale :

Une partie des résultats qui suivent concernant les paramètres objectifs ou numériques d'innocuité ont été observés dans les études sur la schizophrénie, mais pas dans les études sur le trouble bipolaire. Ces résultats sont toutefois applicables en règle générale au trouble bipolaire. Le tableau 1 énumère les taux d'incidence de 1 % ou plus, arrondi à un pour cent près, des réactions indésirables liées au traitement de courte durée de la schizophrénie par olanzapine orale (jusqu'à 6 semaines) à des doses \geq 2,5 mg/jour, lorsque les taux d'incidence étaient supérieurs à ceux observés chez les patients recevant le placebo.

Tableau 1: Essais sur la schizophrénie : Incidence des réactions indésirables liées au traitement au cours des essais cliniques contrôlés par placebo sur l'olanzapine par voie orale – traitement de courte durée¹

	Pourcentage de patients ayant signalé la réaction indésirable	
Système de l'organisme/Réaction indésirable	Olanzapine (N = 248)	Placebo (N = 118)
<i>Troubles d'ordre général</i>		
Céphalées (maux de tête)	17 %	15 %
Douleur	10 %	9 %
Fièvre	5 %	3 %
Douleur abdominale	4 %	2 %
Douleur dorsale	4 %	3 %
Douleur thoracique	4 %	2 %
Raideur de la nuque	2 %	1 %
Blessure intentionnelle	1 %	0 %
<i>Système cardiovasculaire</i>		
Hypotension orthostatique	5 %	2 %
Tachycardie	4 %	1 %
Hypotension	2 %	1 %
<i>Appareil digestif</i>		
Constipation	9 %	3 %
Sécheresse de la bouche	7 %	4 %
Augmentation de la gamma-glutamyl-transpeptidase	2 %	1 %
Augmentation de l'appétit	2 %	1 %
<i>Hématologie et système lymphatique</i>		
Leucopénie	1 %	0 %
<i>Système métabolique et nutritif</i>		
Augmentation de l'ALT (SGPT)	8 %	3 %
Prise de poids ²	6 %	1 %
Œdème	2 %	0 %
Œdème périphérique	2 %	0 %
Augmentation de l'AST (SGOT)	2 %	0 %
Augmentation de la créatine kinase	1 %	0 %
<i>Système musculosquelettique</i>		
Arthralgie	3 %	2 %
Troubles articulaires	2 %	1 %
Contractions musculaires	2 %	1 %
<i>Système nerveux</i>		
Somnolence ²	26 %	15 %
Agitation	23 %	17 %
Insomnie	20 %	19 %
Nervosité	16 %	14 %
Hostilité	15 %	14 %
Étourdissements ²	11 %	4 %
Anxiété	9 %	8 %
Trouble de la personnalité	8 %	4 %
Acathésie ²	5 %	1 %
Hypertonie	4 %	3 %
Trouble de la parole	4 %	1 %
Tremblements	4 %	3 %
Amnésie	2 %	0 %

Système de l'organisme/Réaction indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé la réaction indésirable	
	Olanzapine (N = 248)	Placebo (N = 118)
Pharmacodépendance	2 %	0 %
Euphorie	2 %	0 %
Névrose	1 %	0 %
<i>Système respiratoire</i>		
Rhinite	10 %	6 %
Augmentation de la toux	5 %	3 %
Pharyngite	5 %	3 %
<i>Peau et ses annexes</i>		
Dermatite fongique	2 %	0 %
Éruption vésiculobulleuse	2 %	1 %
<i>Système sensoriel</i>		
Amblyopie	5 %	4 %
Blépharite	2 %	1 %
Trouble de la vue	2 %	1 %
Lésion de la cornée	1 %	0 %
<i>Système urogénital</i>		
Dérèglement menstruel ³	2 %	0 %

¹ La fréquence des réactions suivantes était égale ou inférieure à celle observée chez les patients recevant un placebo : rêves anormaux, blessure accidentelle, anorexie, apathie, asthénie, phénomène de la roue dentée, confusion, conjonctivite, dépression, diarrhée, dysménorrhée³, dyspepsie, ecchymoses, labilité émotionnelle, hallucinations, hyperkinésie, hypertension, hypokinésie, augmentation de la libido, myalgie, nausées, réaction paranoïde, paresthésie, prurit, éruption cutanée, réaction schizophrène, transpiration, pensées anormales, carie dentaire, vaginite³, vomissements.

² Plus grande fréquence chez les patients traités par olanzapine administrée par voie orale par rapport à ceux qui recevaient un placebo; la différence est statistiquement significative.

³ Le dénominateur utilisé ne s'appliquant qu'aux femmes (N=41 Olanzapine; N=23 Placebo)

Autres manifestations indésirables signalées dans les essais cliniques sur la schizophrénie :

Une partie des résultats qui suivent concernant les paramètres objectifs ou numériques d'innocuité, soit modifications des signes vitaux, prise de poids, changements des valeurs biologiques et changements électrocardiographiques, ont été observés dans les études sur la schizophrénie, mais pas dans les études sur la manie liée au trouble bipolaire. Ces résultats sont toutefois applicables en règle générale à la manie liée au trouble bipolaire.

Changements de poids:

Pendant le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de la schizophrénie dans des essais cliniques contrôlés comparant l'olanzapine à un placebo, le pourcentage de patients dont le poids corporel initial a augmenté de 7 % ou plus était de 29 % dans le groupe recevant l'olanzapine et de 3 % dans le groupe placebo, ce qui constitue une différence statistiquement significative. La prise de poids moyenne pendant le traitement de courte durée par olanzapine était de 2,8 kg. On a noté une prise de poids cliniquement significative dans toutes les catégories d'IMC (indice de masse corporelle) au départ. Dans les essais cliniques de prolongation à long terme, la prise de poids moyenne était de 5,4 kg. Chez 56 % des patients recevant l'olanzapine, la prise de poids était > 7 % par rapport au poids au départ. Au cours des essais de prolongation à long terme sur le traitement d'entretien du trouble bipolaire, on a observé une prise de poids moyenne de 3,8 kg, 31 % des patients traités par olanzapine ayant

eu une prise de poids > 7 % par rapport au départ (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Endocrinien/métabolisme).

Modifications des signes vitaux :

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, l'hypotension orthostatique (baisse de la tension artérielle systolique par plus de 30 mm Hg) est survenue chez 5 % des patients recevant l'olanzapine par voie orale par rapport à 2 % de ceux sous placebo (mesure des signes vitaux prise seulement après 3 à 7 jours de traitement avec l'olanzapine). L'olanzapine administrée par voie orale a été associée à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque, du début à la fin de l'essai, de 2,4 battements par minute alors qu'aucun changement n'a été observé avec le placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Cardiovasculaire).

Changements des valeurs biologiques :

L'olanzapine est associée à des élévations asymptomatiques de l'ALT (SGPT), de l'AST (SGOT) et de la gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Hépatique). L'olanzapine est également associée à des hausses habituellement modérées des taux sériques de prolactine qui diminuent en général avec la poursuite du traitement. Des hausses sans symptômes du nombre d'éosinophiles et des taux d'acide urique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Rénal) ont également été associées au traitement, ainsi que des diminutions des taux sériques de bicarbonate.

Changements à l'ECG :

La comparaison des résultats regroupés des essais cliniques contrôlés par placebo n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre les groupes olanzapine et placebo dans l'incidence de changements potentiellement importants du tracé électrocardiographique (ECG), soit les intervalles QT, QTc et PR.

Autres réactions indésirables signalées pendant les essais cliniques portant sur l'olanzapine administrée par voie orale, toute indication confondue

Les sections suivantes portent principalement sur les modifications du poids, des lipides et du glucose observées pendant les essais cliniques, toute indication confondue.

Changements de poids :

Dans des essais cliniques, une prise de poids a très fréquemment été observée chez les patients recevant de l'olanzapine. Dans 13 essais contrôlés par placebo sur l'olanzapine en monothérapie, 22,2 % des patients sous olanzapine ont eu une prise de poids ≥ 7 % de leur poids initial par rapport à 3 % des patients sous placebo, avec une durée d'exposition médiane de huit semaines; 4,2 % des patients sous olanzapine ont connu une prise de poids ≥ 15 % de leur poids initial par rapport à 0,3 % sous placebo, exposition médiane de 12 semaines. On a observé une prise de poids cliniquement significative dans toutes les catégories d'indices de masse corporelle (IMC) initiales.

Dans des études de longue durée (au moins 48 semaines), tant l'importance de la prise de poids que la proportion de patients traités par olanzapine connaissant une prise de poids cliniquement significative étaient supérieures à celles observées dans les études de plus courte durée. Dans le

cadre d'une exposition prolongée à l'olanzapine, une prise de poids d'au moins 25 % par rapport au départ était très courante ($\geq 10\%$).

Lipides :

Au cours d'essais cliniques contrôlés par placebo d'au moins 12 semaines, les patients traités par olanzapine ont présenté une hausse moyenne plus marquée du cholestérol total, du cholestérol-LDL et des triglycérides à jeun que les patients ayant reçu un placebo.

Les hausses moyennes des lipides à jeun (cholestérol total, cholestérol-LDL et triglycérides) étaient plus marquées chez les patients qui ne présentaient pas de dysrégulation lipidique au départ. Toutefois, en ce qui concerne les variations moyennes des triglycérides à jeun, la différence entre le groupe olanzapine et le groupe placebo était plus marquée chez les patients qui présentaient une dysrégulation lipidique au départ. Des élévations du taux de lipides à jeun $\geq 11,3$ mmol/L ont rarement été observées chez les patients recevant l'olanzapine (durée médiane de huit semaines).

Tableau 2 : Variations des taux de lipides à jeun dans les essais contrôlés par placebo sur l'olanzapine en monothérapie menés chez des patients adultes et durant jusqu'à 12 semaines

Valeurs de laboratoire	Olanzapine*	Placebo
Triglycérides à jeun : taux normal à élevé (<1,70 mmol/L à $\geq 2,26$ mmol/L)	9,2 % (N=457)	4,4 % (N=251)
Triglycérides à jeun : limite de la normale à élevé ($\geq 1,70$ mmol/L et < 2,26 mmol/L à $\geq 2,26$ mmol/L)	39,3 % (N=135)	20,0 % (N=65)
Cholestérol total à jeun : taux normal à élevé (<5,18 mmol/L à $\geq 6,22$ mmol/L)	2,8 % (N=392)	2,4 % (N=207)
Cholestérol total à jeun : limite de la normale à élevé ($\geq 5,18$ mmol/L et <6,22 mmol/L à $\geq 6,22$ mmol/L)	23,0 % (N=222)	12,5 % (N=112)
Cholestérol LDL à jeun : taux normal à élevé (<2,59 mmol/L à $\geq 4,14$ mmol/L)	0 % (N=154)	1,2 % (N=82)
Cholestérol LDL à jeun : limite de la normale à élevé ($\geq 2,59$ mmol/L et <4,14 mmol/L à $\geq 4,14$ mmol/L)	10,6 % (N=302)	8,1 % (N=173)

* Durée médiane de l'exposition : 8 semaines.

Concernant le cholestérol-HDL à jeun, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les sujets sous olanzapine et ceux sous placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Endocrinien/Métabolisme).

La proportion des patients dont le taux de cholestérol total, de cholestérol LDL ou de triglycérides est passé de normal ou de la limite de la normale à élevé, ou dont le taux de cholestérol HDL est passé de normal ou de la limite de la normale à faible, était plus élevée dans les essais de longue durée (au moins 48 semaines) par comparaison aux études de plus courte durée. Des modifications cliniquement significatives liées au traitement du taux de lipides à jeun ont été observées chez les patients présentant ou non des signes de dyslipidémie au départ.

Variations glycémiques :

Dans les essais cliniques (durant jusqu'à 52 semaines), les variations de la glycémie étaient plus marquées sous olanzapine que sous placebo.

La différence dans la variation moyenne entre les groupes olanzapine et placebo était plus marquée chez les patients qui avaient un déséquilibre glycémique possible au départ (incluant les patients qui présentaient un diabète sucré ou qui répondaient aux critères d'hyperglycémie); en outre, l'augmentation du taux d'HbA_{1c} chez ces patients était plus marquée par rapport au placebo.

Parmi les patients dont la glycémie à jeun initiale était normale (< 5,5 mmol/L), 2,2 % (N = 543) des patients sous olanzapine (durée médiane de l'exposition de huit semaines) ont présenté une élévation de la glycémie ($\geq 6,99$ mmol/L) pendant le traitement par olanzapine par rapport à 3,4 % (N = 293) des patients sous placebo. Chez les patients dont la glycémie à jeun initiale était à la limite de la normale ($\geq 5,5$ mmol/L et < 6,99 mmol/L), 17,4 % (N = 178) des patients sous olanzapine (durée médiane de l'exposition de cinq semaines) ont présenté une élévation de la glycémie ($\geq 6,99$ mmol/L) pendant le traitement par olanzapine par rapport à 11,5 % (N = 96) des patients sous placebo.

La proportion des patients dont la glycémie est passée de normale ou de la limite de la normale à élevée augmentait avec le temps. Des modifications cliniquement significatives liées au traitement de la glycémie à jeun ont été observées chez les patients présentant ou non un déséquilibre glycémique possible au départ.

La glycosurie était une réaction fréquemment signalée chez les patients sous olanzapine pendant les essais cliniques.

Prolactine :

Au cours d'essais cliniques contrôlés par placebo d'au moins 12 semaines, le taux de prolactine a augmenté chez 30 % des patients traités par l'olanzapine comparativement à 10,5 % de ceux ayant reçu le placebo. Cette hausse a toutefois été légère dans la majorité des cas. Chez les patients atteints de schizophrénie, des troubles menstruels potentiellement liés à la hausse du taux de prolactine¹ ont été couramment observés (de < 10 % à ≥ 1 %); les troubles liés à la fonction sexuelle ou aux seins ont toutefois été peu fréquents (de < 1 % à $\geq 0,1$ %). Chez les patients traités pour une maladie mentale², les troubles de la fonction sexuelle (dysfonction érectile, baisse ou perte de libido, orgasmes anormaux) potentiellement liés à la hausse du taux de prolactine ont été couramment observés (de < 10 % à ≥ 1 %) et les troubles menstruels ou liés aux seins, peu fréquents (de < 1 % à $\geq 0,1$ %).

Modifications des signes vitaux :

La bradycardie était une réaction rarement signalée pendant les essais cliniques.

Réactions de photosensibilité :

Les réactions de photosensibilité étaient des réactions rarement signalées pendant les essais cliniques.

Le tableau 3 donne le type et la fréquence des principales réactions indésirables issues d'une base de données intégrée comportant les résultats de 42 études cliniques sur l'olanzapine

¹ Analyse des effets indésirables liés au traitement sur une période maximale de 52 semaines

² Dépression bipolaire, dépression psychotique, trouble de la personnalité limite et manie bipolaire

menées à terme auprès de 7787 patients adultes exposés à l'olanzapine dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo ou par comparateur actif.

Tableau 3 : Principales réactions indésirables issues des essais cliniques sur l'olanzapine

Système / Réaction indésirable	Fréquence				
	≥ 10%	< 10% et ≥ 1%	< 1% et ≥ 0,1%	< 0,1% et ≥ 0,01%	< 0,01%
Organisme entier					
Pyrexie		X			
Appareil cardiovasculaire					
¹ Hypotension orthostatique	X				
Appareil digestif					
Distension abdominale			X		
Appareil locomoteur					
Arthralgie		X			
Système nerveux					
Amnésie			X		
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
Épistaxis			X		
Analyses de laboratoire					
Chimie clinique					
¹ Phosphatase alcaline – élévation		X			
¹ Gamma-glutamyl-transférase (GGT) (U/L) – élévation		X			
¹ Acide urique (µmol/L) – élévation		X			
Hématologie					
¹ Leucopénie, y compris neutropénie		X			

¹ Évaluation selon les valeurs tirées de la base de données des essais cliniques.

Réactions indésirables liées à la dose :

Le lien entre les réactions indésirables et la dose administrée a été évalué à l'aide des données d'un essai clinique portant sur une gamme posologique fixe. Le tableau 4 énumère les réactions indésirables liées au traitement qui ont augmenté proportionnellement à la dose de façon statistiquement significative dans cet essai clinique.

Tableau 4: Essais sur la schizophrénie : Réactions indésirables liées à la dose observées au cours d'un essai clinique contrôlé par placebo sur l'olanzapine par voie orale à dose fixe¹

Système de l'organisme / Réaction indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé la réaction indésirable			
	Placebo (N = 68)	Olanzapine 5 ± 2,5 mg/jour (N = 65)	Olanzapine 10 ± 2,5 mg/jour (N = 64)	Olanzapine 15 ± 2,5 mg/jour (N = 69)
Appareil digestif				
Constipation	0 %	6,2 %	9,4 %	14,5 %
Système nerveux				
Rêves anormaux	0 %	0 %	1,6 %	4,3 %
Étourdissements	2,9 %	7,7 %	9,4 %	17,4 %
Somnolence	16,2 %	20,0 %	29,7 %	39,1 %
Appareil respiratoire				
Pharyngite	1,5 %	3,1 %	1,6 %	10,1 %

La dermatite fongique a également été signalée comme réaction augmentant proportionnellement à la dose de façon statistiquement significative, mais n'a pas été incluse, car l'imputabilité du médicament était improbable.

Le tableau 5 énumère les réactions indésirables apparues pendant le traitement, durant un essai randomisé, à double insu et à dose fixe, de 8 semaines, comparant les doses de 10 (N = 199), 20 (N = 200) et 40 (N = 200) mg/jour d'olanzapine chez des patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif. Une différence statistiquement significative a été observée entre les 3 groupes posologiques pour les paramètres d'innocuité suivants : fatigue, étourdissements, élévation de la prolactine et prise de poids (changement moyen).

Tableau 5 : Essai sur la schizophrénie : Réactions indésirables liées à la dose observées au cours d'un essai clinique contrôlé par placebo sur l'olanzapine par voie orale, à dose fixe¹

Réaction indésirable	Olanzapine 10 mg/jour (N = 195)	Olanzapine 20 mg/jour (N = 191)	Olanzapine 40 mg/jour (N = 197)
Fatigue ^{2,3} (% de sujets)	1,5 %	2,1 %	6,6 %
Étourdissements ³ (% de sujets)	2,6 %	1,6 %	6,6 %
Élévations de la prolactine ^{2,3,4} (% de sujets)	31,2 %	42,7 %	61,1 %
Élévations de la prolactine ^{2,3} (changement moyen du début à la fin de l'étude)	-10,5 ng/mL	-1,7 ng/mL	4,9 ng/mL
Prise de poids ≥ 7 % n'importe quand (% de sujets)	14,0 %	18,4 %	20,5 %
Prise de poids ² (changement moyen du début à la fin de l'étude)	1,9 kg	2,3 kg	3,0 kg

¹ Étude HGLF : étude randomisée, à groupes parallèles, à double insu et à dose fixe, de phase IV, de 8 semaines, menée chez des patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'olanzapine en fonction de la dose (10, 20 ou 40 mg/jour). La dose des sujets était augmentée pendant une période de 2 semaines jusqu'à la dose assignée de manière aléatoire.

² Différence significative entre 10 et 40 mg/jour.

³ Différence significative entre 20 et 40 mg/jour.

⁴ > 24,2 ng/mL (chez la femme) ou > 18,77 ng/mL (chez l'homme) n'importe quand au cours de l'étude.

Incidence des symptômes extrapyramidaux liés au traitement :

Le tableau 6 énumère le pourcentage de patients ayant présenté des symptômes extrapyramidaux liés au traitement selon une analyse catégorique des échelles d'évaluation officielles pendant le traitement de courte durée de la schizophrénie au cours d'un essai clinique contrôlé comparant trois schémas posologiques fixes d'olanzapine par voie orale à un placebo.

Tableau 6 : Essais sur la schizophrénie : Incidence des symptômes extrapyramidaux liés au traitement selon une analyse des échelles d'évaluation au cours d'un essai clinique contrôlé par placebo à dose fixe – traitement de courte durée¹

	Pourcentage des patients			
	Placebo	Olanzapine 5 ± 2,5 mg/jour	Olanzapine 10 ± 2,5 mg/jour	Olanzapine 15 ± 2,5 mg/jour
Parkinsonisme ²	15 %	14 %	12 %	14 %
Acatésie ³	23 %	16 %	19 %	27 %

¹ Aucune différence statistiquement significative.

² Pourcentage de patients ayant un score global ≥ 3 à l'échelle Simpson-Angus.

³ Pourcentage de patients ayant un score global ≥ 2 à l'échelle d'acathésie de Barnes.

Le tableau 7 énumère le pourcentage de patients qui ont eu des symptômes extrapyramidaux liés au traitement signalés spontanément pendant le traitement de courte durée de la schizophrénie au cours du même essai clinique contrôlé comparant 3 schémas posologiques fixes d'olanzapine par voie orale à un placebo. Des résultats semblables ont été obtenus au cours de l'essai de prolongation à double insu à long terme (jusqu'à 1 an) visant à comparer le traitement d'entretien du trouble bipolaire par olanzapine en monothérapie ou par un placebo; on a observé une incidence plus élevée (différence statistiquement significative) d'acathésie avec les trois gammes posologiques d'olanzapine par rapport au placebo.

Tableau 7 : Essais sur la schizophrénie : Incidence des symptômes extrapyramidaux liés au traitement au cours d'un essai clinique contrôlé par placebo, à dose fixe, par voie orale – traitement de courte durée¹

Symptômes extrapyramidaux	Pourcentage de patients ayant signalé la réaction indésirable			
	Placebo (N = 68)	Olanzapine 5 ± 2,5 mg/jour (N = 65)	Olanzapine 10 ± 2,5 mg/jour (N = 64)	Olanzapine 15 ± 2,5 mg/jour (N = 69)
Effets dystoniques ²	1 %	3 %	2 %	3 %
Effets parkinsoniens ³	10 %	8 %	14 %	20 %
Acatésie ⁴	1 %	5 %	11 % ¹	10 % ¹
Dyskinésies ⁵	4 %	0 %	2 %	1 %
Effets résiduels ⁶	1 %	2 %	5 %	1 %
Tout effet extrapyramidal	16 %	15 %	25 %	32 % ¹

¹ Différence statistiquement significative par rapport au placebo.

² Les patients dont les symptômes étaient décrits par les termes COSTART suivants ont été inclus dans cette catégorie : dystonie, spasmes généralisés, raideur de la nuque, crise oculogyre, opisthotonos, torticolis.

³ Les patients dont les symptômes étaient décrits par les termes COSTART suivants ont été inclus dans cette catégorie : akinésie, phénomène de la roue dentée, syndrome extrapyramidal, hypertonie, hypokinésie, faciès figé, tremblements.

⁴ Les patients dont les symptômes étaient décrits par les termes COSTART suivants ont été inclus dans cette catégorie : acathésie, hyperkinésie.

⁵ Les patients dont les symptômes étaient décrits par les termes COSTART suivants ont été inclus dans cette catégorie : syndrome bucco-lingual, choréo-athétose, dyskinésie, dyskinésie tardive

⁶ Les patients dont les symptômes étaient décrits par les termes COSTART suivants ont été inclus dans cette catégorie : mouvements anormaux, myoclonie, secousses musculaires

Autres essais cliniques

Effets cérébrovasculaires indésirables chez les patients âgés atteints de démence

Les données de cinq études contrôlées par placebo menées auprès de patients âgés présentant une psychose liée à la démence (maladie d'Alzheimer, vasculaire et mixte; olanzapine n = 1178 et placebo n = 478) suggèrent une incidence des effets cérébrovasculaires indésirables plus élevée chez les patients traités par olanzapine que chez ceux recevant un placebo (1,3 % contre 0,4 %, respectivement). Même si l'incidence des effets cérébrovasculaires indésirables n'était pas significativement différente au test exact de Fisher ($p=0,177$), la différence a été considérée comme significative au contrôle simultané selon l'âge, le sexe, et le type de démence au moyen du modèle Poisson régression ($p=0,0428$). Quatre patients sont morts dans le groupe olanzapine par rapport à un patient dans le groupe placebo. Dans des essais ouverts sur l'innocuité pendant une période allant jusqu'à 59 semaines chez des patients atteints de démence (n = 231), 7 cas d'effets cérébrovasculaires indésirables, y compris 2 décès, ont été signalés (voir section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les données de ces essais suggèrent que les patients ayant un diagnostic de démence de type vasculaire ou mixte avaient 5 fois plus de risques d'avoir des effets cérébrovasculaires indésirables que les patients ayant un diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Les informations sont insuffisantes pour déterminer si ces effets chez les patients âgés atteints de démence sont associés en particulier à l'olanzapine ou à tous les agents antipsychotiques.

L'emploi de Mylan-Olanzapine n'est pas indiqué chez les personnes âgées ayant une démence.

Taux de mortalité global :

Les résultats d'une méta-analyse de 13 essais cliniques contrôlés par placebo sur divers antipsychotiques atypiques ont montré que les personnes âgées ayant une démence et traitées par ces médicaments avaient un taux accru de mortalité par rapport au placebo. Dans cinq de ces essais cliniques comprenant l'emploi d'olanzapine orale chez cette population de patients, le taux de mortalité était de 3,5% dans le groupe olanzapine par rapport à 1,5% dans le groupe sous placebo. L'emploi d'olanzapine n'est pas indiqué chez les personnes âgées ayant une démence.

Changements dans les analyses biologiques

Chez les patients âgés atteints d'une psychose liée à la démence, cinq essais cliniques, à double insu, contrôlés par placebo (en tout 1184 patients sous olanzapine et 478 sous placebo) ont montré que le groupe olanzapine par rapport au placebo avait une incidence significativement plus élevée de faible taux d'albumine (10,4 % par rapport à 5,5 %), de faible taux d'hémoglobine (4,2 % par rapport à 1,8 %) et de faible taux d'hématocrite (4,6 % par rapport à 2,4 %). Parmi les cas ayant eu un faible taux d'albumine, une infection respiratoire liée au traitement est survenue chez 3,6 % des patients sous olanzapine et 1,4 % des patients sous placebo. Il n'y a pas eu de rapport de cause à effet établi entre ces deux réactions indésirables.

Réactions indésirables notées chez les adolescents (13-17 ans)

Les types de réactions indésirables observés chez les adolescents traités par olanzapine étaient similaires à ceux observés chez les adultes. Même si aucun essai clinique n'a été mené dans le but de comparer les patients adolescents et les patients adultes, les données d'essais menés chez l'adolescent ont été comparées à des données obtenues chez des adultes.

La prise de poids moyenne chez les adolescents (4,6 kg sur une période d'exposition médiane de 3 semaines) était supérieure à celle observée chez les adultes (2,6 kg sur une période d'exposition médiane de 7 semaines).

Dans des études de longue durée (au moins 24 semaines), tant l'importance de la prise de poids que la proportion de patients adolescents traités par olanzapine connaissant une prise de poids cliniquement significative étaient supérieures à celles observées dans les études de plus courte durée et supérieures à celles observées chez des patients adultes pour une durée d'exposition semblable. Dans le cadre d'une exposition prolongée, environ la moitié et près d'un tiers des adolescents ont connu une prise de poids $\geq 15\%$ et $\geq 25\%$ de leur poids initial, respectivement. Chez les adolescents, la prise de poids moyenne était plus importante chez les patients qui présentaient une surcharge pondérale ou une obésité au départ.

Les augmentations de la glycémie à jeun moyenne étaient semblables chez les adolescents et les adultes traités par olanzapine. Toutefois, les différences entre les groupes olanzapine et placebo étaient plus importantes chez les adolescents que chez les adultes.

Dans des études de longue durée (au moins 24 semaines), les variations glycémiques de normale au départ à élevée étaient rares ($< 1\%$ et $\geq 0,1\%$).

Les augmentations moyennes des taux de cholestérol total, de cholestérol-LDL et de triglycérides à jeun étaient généralement plus marquées chez les adolescents sous olanzapine que chez les adultes sous olanzapine. Toutefois, dans les essais cliniques de courte durée, les différences entre le groupe olanzapine et le groupe placebo étaient semblables pour les adolescents et les adultes.

La proportion de variations cliniquement significatives et liées au traitement dans les taux normaux à élevés ou limites à élevés de cholestérol total, cholestérol LDL et triglycérides à jeun était plus importante chez les adolescents que chez les adultes et les différences dans ces valeurs de laboratoire entre le groupe olanzapine et le groupe placebo étaient généralement plus marquées chez les adolescents. Dans les essais de longue durée, des modifications cliniquement significatives, liées au traitement, du cholestérol total, du cholestérol LDL et des triglycérides ont été observées chez les adolescents présentant ou non des signes de dyslipidémie au départ.

On a noté une fréquence d'élévation du taux de prolactine significativement plus marquée chez les adolescents que chez les adultes traités par l'olanzapine (hausse de 47 % chez les adolescents contre 30 % chez les adultes); le taux moyen d'élévation s'est également révélé significativement plus important chez ces jeunes patients.

La hausse des aminotransférases hépatiques (3 fois la limite supérieure de la normale) associée au traitement par l'olanzapine est aussi plus fréquente chez les adolescents (12,1 %) que chez les adultes (5,4 %).

Les adolescents ont aussi été plus nombreux que les adultes à présenter des troubles liés à la sédation (44 % contre 29 %).

Le tableau 8 donne le type et la fréquence des principales réactions indésirables liées à l'olanzapine par rapport au placebo qui ont été constatées uniquement durant les essais cliniques menés chez des adolescents (13-17 ans). Mylan-Olanzapine n'est pas indiqué chez les adolescents (13 à 17 ans).

Tableau 8 : Type et fréquence des principales réactions indésirables signalées dans les essais cliniques menés chez des adolescents (13-17 ans)

Système de l'organisme/Réaction indésirable	Olanzapine		Placebo	
	Fréquence	N	Fréquence	N
Troubles d'ordre général				
Prise de poids \geq 7 % du poids initial (kg) ⁷	40,6%	197	9,8%	112
Prise de poids \geq 15 % du poids initial (kg) ⁸	7,1%	197	2,7%	112
Appareil digestif				
Sécheresse de la bouche	6,15%	179	0%	89
Augmentation de l'appétit	24%	179	6%	89
Système nerveux				
Sédation ¹	44,1%	179	9%	89
Chimie clinique				
ALT/SGPT >3X LSN chez les sujets randomisés ayant un ALT initial \leq 3X LSN ²	12,1%	174	2,3%	87
AST/SGOT - élévation ³	27,6%	163	3,8%	79
Bilirubine totale —diminution ⁴	22,1%	154	6,7%	75
GGT - élévation	10,1%	169	1,2%	83
Prolactine - élévation	47,4%	116	6,8%	59
Cholestérol total à jeun : normal à élevé (<4,40 mmol/L à \geq 5,18 mmol/L) ⁹	6,9%	87	2,3%	43
Cholestérol total à jeun : limite de la normale à élevé (\geq 4,40 mmol/L et <5,18 mmol/L à \geq 5,18 mmol/L) ⁹	38,9%	36	7,7%	13
Cholestérol LDL à jeun : normal à élevé (<2,85 mmol/L à \geq 3,37 mmol/L)	5,1%	98	4,5%	44
Cholestérol LDL à jeun : limite de la normale à élevé (\geq 2,85 mmol/L et <3,37 mmol/L à \geq 3,37 mmol/L)	48,3%	29	0%	9
Triglycérides à jeun : normal à élevé (<1,02 mmol/L à >1,47 mmol/L) ⁹	26,9%	67	10,7%	28
Triglycérides à jeun : limite de la normale à élevé (\geq 1,02 mmol/L et \leq 1,47 mmol/L à >1,47 mmol/L) ⁹	59,5%	37	35,3%	17

Système de l'organisme/Réaction indésirable	Olanzapine		Placebo	
	Fréquence	N	Fréquence	N
Glucose à jeun : normal à élevé (<5,55 mmol/L à ≥6,99 mmol/L) ⁹	0%	124	1,9%	53
Glucose à jeun : limite de la normale à élevé (≥5,55 mmol/L et <6,99 mmol/L à ≥6,99 mmol/L) ¹⁰	14,3%	14	0%	13

1 = Mot qui regroupe des termes MedDRA tels qu'hypersomnie, léthargie, sédation et somnolence.

2 = Intervalles de référence de Covance :
 Faible Élevé
 Filles de 13 ≤17,999 ans 6 34 (U/L)
 Garçons de 13 ≤17,999 ans 6 43 (U/L)

3 = Intervalles de référence de Covance :
 Faible Élevé
 Filles de 13 ≤17,999 ans 10 40 (U/L)
 Garçons de 13 ≤17,999 ans 10 40 (U/L)

4 = Intervalles de référence de Covance :
 Faible Élevé
 Filles de 13 ≤17,999 ans 3 21 (mmol/L)
 Garçons de 13 ≤17,999 ans 3 21 (mmol/L)

5 = Intervalles de référence de Covance :
 Faible Élevé
 Filles de 13 ≤17,999 ans 0 33 (U/L)
 Garçons de 13 ≤17,999 ans 0 51 (U/L)

6 = Intervalles de référence de Covance pour la prolactine, publiés par Wiedemann et Jonetz-Mentzel (1993)

Filles : 12 à 14 ans : 2,52 - 16,90 ng/mL
 14 à 19 ans : 4,20 - 39,00 ng/mL
 Garçons : 12 à 14 ans : 2,84 - 24,00 ng/mL
 14 à 19 ans : 2,76 - 16,10 ng/mL

7 = Période d'exposition médiane de 4 semaines

8 = Période d'exposition médiane de 19 semaines

9 = Période d'exposition médiane de 3 semaines

10 = Période d'exposition médiane de 5 semaines

Effets indésirables du médicament signalés après sa commercialisation

Le tableau 9 résume les principales réactions indésirables signalées au cours des études de pharmacovigilance à l'échelle mondiale et leur fréquence, ainsi que celles qui ont été signalées pendant les essais cliniques (voir la section précédente RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament au cours des essais cliniques). Aucun lien de causalité n'a été établi entre l'olanzapine et l'apparition de ces réactions indésirables.

Tableau 9 : Principales réactions indésirables associées aux préparations d'olanzapine¹

Système de l'organisme / Réaction indésirable	Fréquence				
	≥ 10 %	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
Organisme entier					
Réaction allergique ²					X
Réaction à l'arrêt ³					X
Appareil cardiovasculaire					
Thrombo-embolie veineuse, y compris embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde					X

Système de l'organisme / Réaction indésirable	Fréquence				
	≥ 10 %	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
Appareil digestif					
Pancréatite					X
Ptyalisme ⁸			X		
Hématologique					
Thrombocytopénie ⁴					X
Troubles hépatobiliaires					
Hépatite				X	
Jaunisse					X
Insuffisance hépatique					X
Métabolique					
Coma diabétique					X
Acidocétose diabétique ⁵					X
Hypercholestérolémie ⁷					X
Hyperglycémie				X	
Hypertriglycéridémie ^{6,7}					X
Exacerbation d'un diabète préexistant				X	
Appareil locomoteur					
Rhabdomyolyse					X
Système nerveux					
Syndrome des jambes sans repos ⁸			X		
Convulsions				X	
Bégaiement ^{1,9}			X		
Peau et ses annexes					
Alopécie					X
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS)					X
Éruption cutanée				X	
Appareil urogénital					
Priapisme					X
Incontinence urinaire					X
Rétention urinaire					X
Analyse de laboratoire					
Chimie clinique					
Bilirubine totale - Hausse					X

¹ Réaction indésirable non sollicitée enregistrée dans le cadre du programme de pharmacovigilance.

² p. ex. éruption maculopapuleuse, réaction anaphylactoïde, œdème de Quincke, prurit ou urticaire.

³ c'est-à-dire diaphorèse, nausée ou vomissement.

⁴ Dont un cas de purpura thrombocytopénique.

⁵ Le terme COSTART est acidose diabétique

⁶ Le terme COSTART est hyperlipémie.

⁷ Des taux de cholestérol aléatoires ≥ 6,22 mmol/L et des taux de triglycérides aléatoires ≥ 11,30 mmol/L étaient d'éventualité très rare.

⁸ Réaction indésirable signalée de façon non sollicitée dans des rapports de pharmacovigilance; fréquence déterminée à l'aide de la base de données d'essais cliniques sur l'olanzapine.

⁹ Le bégaiement n'a été observé que dans le cadre des études sur les préparations orales, et les rapports n'ont pas fait état de la préparation intramusculaire à action rapide.

Comme avec d'autres agents antipsychotiques atypiques, il y a eu des rapports isolés après la commercialisation de l'olanzapine concernant des événements cardiovasculaires graves indésirables, y compris les accidents mortels (voir MISES EN GARD ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

Une neutropénie, une granulocytopénie et une agranulocytose ont été signalées lors de l'utilisation d'antipsychotiques. On recommande donc de réaliser une formule sanguine complète (FSC) chez les patients avant le début du traitement par Mylan-Olanzapine, puis périodiquement pendant toute la durée du traitement.

Des cas de thrombo-embolie veineuse (TEV), y compris d'embolie pulmonaire fatale, ont été signalés lors de la prise d'antipsychotiques, y compris Mylan-Olanzapine. Par conséquent, puisque les patients nécessitant un traitement par des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque possibles de TEV (p. ex. l'immobilisation) doivent être dépistés et des mesures préventives doivent être prises.

Il convient d'informer les patients du risque de constipation grave durant le traitement par Mylan-Olanzapine, et de leur recommander de consulter leur médecin si des problèmes de constipation surviennent ou s'aggravent, puisqu'ils pourraient devoir prendre des laxatifs.

Les antipsychotiques atypiques, comme Mylan-Olanzapine, ont été associés à des cas d'apnée du sommeil (avec ou sans gain pondéral concomitant). Mylan-Olanzapine doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risque d'apnée du sommeil.

Un risque de somnambulisme et de trouble alimentaire lié au sommeil a été associé à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, dont l'olanzapine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Alcool : Comme l'olanzapine agit principalement sur le système nerveux central, on doit l'utiliser avec précaution en concomitance avec d'autres agents qui agissent sur le système nerveux ou avec de l'alcool, compte tenu du risque d'effets pharmacologiques additifs du médicament, comme une augmentation de la sédation.

Lévodopa et agonistes dopaminergiques : Puisque l'olanzapine manifeste un antagonisme dopaminergique *in vitro*, il peut s'opposer aux effets de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.

Antihypertenseurs : L'olanzapine pouvant provoquer une hypotension, elle risque d'accroître les effets de certains agents antihypertenseurs. La prudence s'impose chez les patients qui reçoivent des produits médicinaux qui peuvent causer l'hypotension, la bradycardie ou une dépression respiratoire.

Risque d'effets d'autres médicaments sur Mylan-Olanzapine :

Carbamazépine : Le traitement concomitant par la carbamazépine peut augmenter le métabolisme de l'olanzapine.

Charbon activé : L'administration concomitante de charbon activé a réduit de 50 % à 60 % la biodisponibilité de l'olanzapine par voie orale.

Antiacides : Des doses uniques d'antiacides (aluminium, magnésium) ou de cimétidine n'ont pas affecté la biodisponibilité orale de l'olanzapine.

Valproate : Les études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains ont montré que l'olanzapine risque peu d'inhiber la glycoconjugaison du valproate, qui constitue la principale voie métabolique. Par ailleurs, le valproate produit peu d'effet sur le métabolisme de l'olanzapine *in vitro*. L'administration quotidienne concomitante *in vivo* de 10 mg d'olanzapine pendant 2 semaines n'a pas modifié les concentrations plasmatiques du valproate à l'état d'équilibre. Ainsi, l'administration concomitante d'olanzapine ne requiert pas un ajustement de la dose de valproate.

Fluoxétine : La fluoxétine (dose unique à 60 mg ou 60 mg tous les jours pendant 8 jours) cause une augmentation moyenne de 16 % de la concentration maximale de l'olanzapine et une diminution moyenne de 16 % de la clairance de l'olanzapine. L'ampleur de l'effet de ce facteur est minime par rapport à la variabilité globale entre les sujets, et ainsi une modification de la dose n'est pas généralement recommandée.

Inducteurs du CYP1A2 : Les inducteurs de l'activité enzymatique du CYP1A2, par exemple l'oméprazole, peuvent augmenter la clairance de l'olanzapine.

Inhibiteurs du CYP1A2 : La fluvoxamine, inhibiteur spécifique du CYP1A2, s'est révélée un puissant inhibiteur du métabolisme de l'olanzapine. L'augmentation moyenne du pic plasmatique (C_{max}) d'olanzapine suivant l'administration de fluvoxamine 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 respectivement de 52 % et 108 %. On doit envisager une baisse de la dose initiale d'olanzapine chez les patients qui prennent de la fluvoxamine ou un autre inhibiteur du CYP1A2, par exemple la ciprofloxacine ou le kétoconazole. Une diminution de la dose d'olanzapine doit être envisagée si un traitement par un inhibiteur du CYP1A2 est instauré.

Risque d'effets de Mylan-Olanzapine sur d'autres médicaments :

Théophylline : La pharmacocinétique de la théophylline, un médicament principalement métabolisé par le CYP1A2, n'était pas altérée par l'olanzapine dans un essai clinique avec des doses uniques de la théophylline IV.

Imipramine/désipramine : Dans les essais cliniques effectués avec des doses uniques d'olanzapine par voie orale, aucune inhibition du métabolisme de l'association imipramine/désipramine (P-450-CYP2D6) n'a été décelée.

Warfarine : Dans les essais cliniques effectués avec des doses uniques d'olanzapine par voie orale, aucune inhibition du métabolisme de la warfarine (P-450-CYP2C9) n'a été décelée.

Diazépam : Dans les essais cliniques effectués avec des doses uniques d'olanzapine par voie orale, aucune inhibition du métabolisme du diazépam (P-450-CYP3A4) n'a été décelée.

Lithium ou bupréné : L'administration conjointe par voie orale d'olanzapine avec du lithium ou du bupréné n'a montré aucune interaction.

Médicaments métabolisés par les cytochromes P-450-CYP1A2, -CYP2C9, -CYP2C19, -CYP2D6 et -CYP3A4 : Au cours des études *in vitro* sur des microsomes humains, l'olanzapine a montré peu de pouvoir d'inhibition des cytochromes P-450-CYP1A2, -CYP2C9, -CYP2C19, -CYP2D6 et -CYP3A4 (voir Partie II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). Il est donc peu probable que l'olanzapine cause des interactions médicamenteuses importantes sur le plan clinique par l'intermédiaire des voies métaboliques décrites ci-dessus. Lorsqu'on prescrit Mylan-Olanzapine, il faut cependant prendre en considération la possibilité que l'olanzapine perturbe le métabolisme d'autres médicaments ou que d'autres médicaments perturbent le métabolisme de l'olanzapine.

Interactions médicament-aliment

L'absorption de l'olanzapine n'est pas affectée par les aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction n'a été identifiée avec les herbes médicinales.

Effets du médicament sur les analyses de laboratoire

On n'a décelé aucun effet sur les analyses de laboratoire.

Effets du médicament sur le style de vie

Tabagisme : Le métabolisme de l'olanzapine peut être augmenté par l'usage du tabac.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Schizophrénie et troubles apparentés

Adultes : Mylan-Olanzapine (olanzapine) doit être administré une fois par jour, avec ou sans aliments. La dose de départ habituelle est de 5 à 10 mg et la dose cible à atteindre après plusieurs jours est de 10 mg/jour. Tout ajustement, au besoin, doit généralement s'effectuer à intervalles d'au moins 1 semaine, temps qu'il faut habituellement pour que Mylan-Olanzapine atteigne l'état d'équilibre. Lorsque les ajustements à la hausse ou à la baisse sont nécessaires, ceux-ci doivent se faire par paliers de 5 mg. Toute hausse au-delà de la dose cible de 10 mg/jour (c.-à-d. 15 mg/jour ou plus) n'est habituellement recommandée qu'après une évaluation clinique.

La gamme posologique employée dans les essais cliniques était de 5 à 20 mg/jour (voir Partie II : ESSAIS CLINIQUES).

Des doses supérieures à 20 mg/jour ont été évaluées du point de vue de l'innocuité (voir tableau 5 sous RÉACTIONS INDÉSIRABLES, sous-section Réactions indésirables liées à la dose), mais leur efficacité n'a pas été systématiquement évaluée.

Traitement d'entretien de la schizophrénie :

Chez les patients schizophrènes qui répondent au traitement par Mylan-Olanzapine, il est recommandé de poursuivre le traitement à la dose la plus faible requise pour maintenir la rémission. L'état des patients doit être périodiquement réévalué pour déterminer s'il y a lieu de poursuivre le traitement d'entretien. S'il n'y a encore aucune preuve concluante pour déterminer la durée appropriée du traitement par Mylan-Olanzapine, l'efficacité du traitement d'entretien pour de nombreux autres antipsychotiques a cependant été bien établie.

Trouble bipolaire

Manie liée au trouble bipolaire :

Adultes : La dose de départ recommandée de l'olanzapine est de 15 mg une fois par jour en monothérapie et de 10 mg une fois par jour en association médicamenteuse.

La dose peut être administrée avec ou sans aliments. Son absorption n'est pas modifiée par les aliments. La gamme posologique de l'olanzapine est de 5 à 20 mg par jour. La dose quotidienne doit être ajustée en fonction de l'évaluation clinique.

Traitement d'entretien du trouble bipolaire :

Les patients qui répondent au traitement par Mylan-Olanzapine d'épisodes maniaques ou mixtes aigus du trouble bipolaire doivent initialement prendre la même dose pour le traitement d'entretien (voir Partie II : ESSAIS CLINIQUES). La dose doit ensuite être adaptée selon l'état clinique, en respectant la gamme posologique de 5 à 20 mg/jour.

L'état des patients doit être réévalué périodiquement pour déterminer s'il y a lieu de poursuivre le traitement d'entretien et à quelle dose.

Considérations d'ordre général pour la posologie par voie orale dans les cas particuliers

Patients âgés ou affaiblis :

Dans les essais cliniques, 44 patients âgés de 65 ans ou plus atteints de schizophrénie ou de troubles apparentés ont été traités par olanzapine (5 à 20 mg/jour) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers). Étant donné l'expérience limitée avec l'olanzapine chez les personnes âgées, ainsi que l'incidence plus élevée de maladies concomitantes et l'emploi simultané de médicaments dans ce groupe, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Mylan-Olanzapine aux personnes âgées.

La dose de départ recommandée est de 5 mg chez les personnes âgées, affaiblies, qui ont une prédisposition aux réactions hypotensives, qui sont plus sensibles à Mylan-Olanzapine sur le plan pharmacodynamique ou en présence de divers facteurs pouvant entraîner un ralentissement du métabolisme de Mylan-Olanzapine (p ex. patientes non fumeuses). Toute augmentation, au besoin, doit s'effectuer avec prudence chez ces patients.

En présence d'insuffisance hépatique ou rénale :

Étant donné l'expérience clinique limitée chez ces patients, il faut envisager de commencer avec une dose de départ plus faible et l'augmenter lentement pour atteindre la dose cible. Les augmentations subséquentes de la dose, s'il y a lieu, doivent être faites avec prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre sa dose pendant quelques heures, dites-lui de la prendre aussitôt qu'il (elle) en aura la chance. Si presque toute la journée est passée, dites au patient d'attendre au lendemain pour prendre sa dose à l'heure habituelle. Dites au patient de ne pas doubler sa dose de Mylan-Olanzapine.

SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les symptômes très fréquents liés au surdosage par olanzapine (incidence $\geq 10\%$) sont la tachycardie, l'agitation ou l'agressivité, la dysarthrie, divers symptômes extrapyramidaux et une diminution du niveau de conscience allant de la sédation au coma.

Les autres conséquences médicales de l'ingestion d'une quantité excessive d'olanzapine sont les suivantes : délire, convulsions, possibilité de syndrome malin des neuroleptiques, dépression respiratoire, aspiration, hypertension ou hypotension, arythmies cardiaques (incidence $< 2\%$ des cas de surdosage) et arrêt cardio-pulmonaire. Des décès sont survenus à la suite de l'ingestion d'une dose de 450 mg d'olanzapine orale, mais des patients ont survécu à un surdosage d'environ 2 000 mg d'olanzapine orale.

Traitement du surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique de l'olanzapine. Il n'est pas recommandé de provoquer le vomissement. L'application des mesures habituelles de prise en charge du surdosage peut être indiquée (lavage gastrique, administration de charbon activé). L'administration concomitante de charbon activé réduit la biodisponibilité orale de l'olanzapine de 50 à 60 %.

On doit traiter les symptômes et surveiller les fonctions vitales, selon le tableau clinique, y compris corriger l'hypotension et le collapsus cardiovasculaire et assister la respiration. Il ne faut pas administrer d'adrénaline, de dopamine ni d'autres agents sympathomimétiques ayant une activité bêta-stimulante, laquelle peut aggraver l'hypotension.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée du médicament, communiquez immédiatement avec le Centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

Propriétés pharmacodynamiques :

Mylan-Olanzapine, une thiénobenzodiazépine, est un agent antipsychotique dont le profil pharmacologique s'étend à un certain nombre de sous-types de récepteurs. L'olanzapine manifeste une grande affinité *in vitro* pour les sous-types de récepteurs dopaminergiques D₁, D₃ et D₄ (K_i = 11-31 nM), 5-HT_{2A/C} (K_i = 4 et 11 nM respectivement), 5-HT₃, 5-HT₆, muscariniques M₁-M₅ (K_i = 1,9-2,5 nM), α_1 -adrénergiques (K_i = 19 nM) et H₁ à l'histamine (K_i = 7 nM), alors qu'elle présente une plus faible affinité pour les sous-types de récepteurs dopaminergiques D₁ et D₅ (K_i = 51-119 nM). Dans un paradigme comportemental permettant de prévoir l'activité antipsychotique, l'olanzapine a diminué chez les rats les réponses d'évitement conditionnées à des doses 4 fois plus faibles que celles requises pour produire la

cataplesie. Dans une étude à dose unique (10 mg) au moyen de la tomographie par émission de positons chez des sujets sains, l'olanzapine a entraîné une occupation plus forte des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} que des récepteurs dopaminergiques D₂. Le pourcentage d'occupation des récepteurs D₂ était moindre que la valeur seuil prédictive de manifestations extrapyramidales.

Chez les animaux, l'olanzapine a entraîné une diminution significative de la décharge des neurones dopaminergiques A10. Le nombre de neurones A9 actifs spontanément est demeuré constant ou a augmenté. Cela peut expliquer la faible incidence d'effets indésirables extrapyramidaux avec l'olanzapine qui sont généralement associés aux antipsychotiques typiques.

L'olanzapine augmente également les taux extracellulaires de dopamine de manière spécifique aux différents sites du cortex préfrontal, comme les stabilisateurs de l'humeur, le lithium et le valproate.

Pharmacocinétique

Absorption : L'olanzapine est bien absorbée après administration orale et atteint ses concentrations plasmatiques maximales en 5 à 8 heures. L'absorption n'est pas modifiée par les aliments.

Distribution : Les concentrations plasmatiques de l'olanzapine administrée par voie orale étaient linéaires et proportionnelles à la dose dans les essais menés avec des doses variant entre 1 et 20 mg. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de l'olanzapine après des doses orales uniques de 5, 10 et 15 mg étaient en moyenne de 7, 14 et 21 ng/mL, respectivement (20 ng/mL = 0,064 mcM). Chez des volontaires jeunes et en bonne santé, après l'administration répétée de doses univoitidiennes, la C_{max} à l'état d'équilibre était approximativement le double de celle atteinte après une dose unique (p. ex., 23 ng/mL comparativement à 12 ng/mL pour une dose de 10 mg). Chez les sujets âgés, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre était environ 3 fois plus élevée que celle obtenue après l'administration d'une dose unique (p. ex. 16 ng/mL comparativement à 5 ng/mL pour une dose de 5 mg). Chez les sujets âgés, tout comme chez les jeunes, les concentrations d'olanzapine à l'état d'équilibre ont été obtenues après 7 jours d'administration univoitidienne.

Les paramètres pharmacocinétiques chez un même sujet sont très constants dans le temps et pour toute la gamme posologique. Les concentrations plasmatiques, la demi-vie et la clairance de l'olanzapine peuvent toutefois varier d'un sujet à l'autre en fonction de l'usage du tabac, du sexe et de l'âge (voir **Cas particuliers**). Les données regroupées d'études pharmacocinétiques à dose unique ont révélé que la demi-vie de l'olanzapine variait de 21 à 54 heures (du 5^e au 95^e percentile), et que la clairance plasmatique apparente variait de 12 à 47 L/h (du 5^e au 95^e percentile).

La fixation de l'olanzapine aux protéines plasmatiques était d'environ 93 % dans la gamme des concentrations s'échelonnant approximativement de 7 à 1 000 ng/mL. L'olanzapine est principalement liée à l'albumine et à la glycoprotéine α_1 -acide.

Métabolisme : L'olanzapine est métabolisée dans le foie par des voies de conjugaison et d'oxydation. Le principal métabolite circulant est le 10-N-glycuroconjugué, qui est inactif sur le plan pharmacologique et ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Les cytochromes P-450-CYP1A2 et P-450-CYP2D6 contribuent à la formation des métabolites N-desméthyle et 2-hydroxyméthyle, respectivement. Les deux métabolites ont démontré significativement moins d'activité pharmacologique *in vivo* que l'olanzapine dans des études animales. L'activité pharmacologique prédominante provient du composé mère d'olanzapine.

Des études *in vitro* sur des microsomes ont montré que l'olanzapine inhibe faiblement les enzymes CYP1A2 ($K_i = 36$ mcM), CYP2D6 ($K_i = 89$ mcM) et CYP3A4 ($K_i = 490$ mcM). D'après ces valeurs de K_i , on peut prévoir que ces enzymes du cytochrome P-450 seront peu inhibées *in vivo* aux concentrations inférieures à 5 mcM (environ 1 500 ng/mL) parce que la concentration d'olanzapine sera inférieure à 10 % de sa valeur de K_i . Dans les essais cliniques, les concentrations plasmatiques d'olanzapine à l'état d'équilibre ont rarement dépassé 150 ng/mL (approximativement 0,5 mcM). Il est donc peu probable que l'olanzapine cause des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques importantes sur le plan clinique par l'intermédiaire des voies métaboliques décrites ci-haut (voir section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Élimination : Après l'administration orale à des sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale moyenne était de 33 heures (21 à 54 heures du 5^e au 95^e percentile) et la clairance plasmatique moyenne de l'olanzapine était de 26 L/h (12 à 47 L/h du 5^e au 95^e percentile). La pharmacocinétique de l'olanzapine variait selon les facteurs suivants : tabagisme, sexe et âge. Le tableau 10 résume ces effets :

Tableau 10 : Principaux paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine

Caractéristiques des patients	Demi-vie (heures)	Clairance plasmatique (L/h)
Non-fumeurs	38,6	18,6
Fumeurs	30,4	27,7
Femmes	36,7	18,9
Hommes	32,3	27,3
Personnes âgées (65 ans et plus)	51,8	17,5
Personnes plus jeunes	33,8	18,2

Bien que le tabagisme, le sexe et, à un degré moindre, l'âge peuvent modifier la clairance de l'olanzapine et sa demi-vie, l'ampleur de l'effet de ces facteurs individuels est minime par rapport à la variabilité globale entre les sujets.

Cas et états pathologiques particuliers

Gériatrie : Dans une étude portant sur 24 sujets sains, la demi-vie d'élimination moyenne de l'olanzapine était d'environ 1,5 fois plus longue chez les sujets âgés (> 65 ans) que chez les sujets plus jeunes (≤ 65 ans). La prudence s'impose quant à la dose administrée aux patients âgés, surtout en présence d'autres facteurs qui, en plus, peuvent modifier le métabolisme du

médicament et/ou la sensibilité pharmacodynamique (voir section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sexe : La clairance de l'olanzapine est environ 30 % moins élevée chez les femmes que chez les hommes. L'efficacité et les réactions indésirables ne présentant pas de différence apparente entre homme et femme, les modifications posologiques basées sur le sexe ne devraient pas être nécessaires.

Race : Dans une étude portant sur des sujets de race blanche, japonaise et chinoise, aucune différence dans la pharmacocinétique de l'olanzapine n'a été observée chez ces trois populations. L'expression du cytochrome P-450 CYP2D6 ne modifie pas le métabolisme de l'olanzapine.

Insuffisance hépatique : On n'a observé aucune différence dans la pharmacocinétique de l'olanzapine administrée par voie orale à dose unique chez les sujets présentant une cirrhose importante sur le plan clinique (la plupart étaient des fumeurs) et chez les sujets sains (tous non-fumeurs). Aucune étude à doses multiples n'a cependant été effectuée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : On n'a observé aucune différence significative dans la demi-vie d'élimination moyenne ni la clairance plasmatique de l'olanzapine entre les sujets ayant une insuffisance rénale grave par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Environ 57 % de l'olanzapine radio-marquée est excrétée dans l'urine, principalement sous forme de métabolites.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés Mylan-Olanzapine entre 15°C et 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé Mylan-Olanzapine contient la puissance équivalente à 2,5 mg (8 µmol), 5 mg (16 µmol), 7,5 mg (24 µmol), 10 mg (32 µmol), 15 mg (48 µmol), ou 20 mg (64 µmol) d'olanzapine.

Les ingrédients non médicinaux incluent : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, crospovidone et stéarate de magnésium.

Les ingrédients de la pellicule d'enrobage (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg) incluent : lécithine, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc, dioxyde de titane et gomme xanthique.

Les ingrédients de la pellicule d'enrobage (15 mg) incluent : laque aluminium AD&C bleue N° 2, lécithine, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc, dioxyde de titane et gomme xanthique.

Les ingrédients de la pellicule d'enrobage (20 mg) incluent : laque aluminium AD&C rouge N° 40, laque aluminium AD&C jaune N° 6, laque aluminium AD&C bleue N° 2, hypromellose, oxyde de fer, lactose monohydraté, lécithine, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, polyéthylène glycol, talc, dioxyde de titane et gomme xanthique.

Le comprimé de 2,5 mg est un comprimé pelliculé normal, convexe, rond, blanc portant l'inscription gravée 'OZ' sur '2.5' sur une face et 'G' sur l'autre.

Le comprimé de 5 mg est un comprimé pelliculé normal, convexe, rond, blanc portant l'inscription gravée 'OZ' sur '5' sur une face et 'G' sur l'autre.

Le comprimé de 7,5 mg est un comprimé pelliculé normal, convexe, rond, blanc portant l'inscription gravée 'OZ' sur '7.5' sur une face et 'G' sur l'autre.

Le comprimé de 10 mg est un comprimé pelliculé normal, convexe, rond, blanc portant l'inscription gravée 'OZ' sur '10' sur une face et 'G' sur l'autre

Le comprimé de 15 mg est un comprimé pelliculé normal, convexe, bleu, en forme d'ellipse, portant l'inscription gravée 'OZ 15' sur une face et 'G' sur l'autre.

Le comprimé de 20 mg est un comprimé pelliculé normal, convexe, rose, en forme d'ellipse, portant l'inscription gravée 'OZ 20' sur une face et 'G' sur l'autre

Toutes les concentrations des comprimés Mylan-Olanzapine sont disponibles en flacons de 30 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

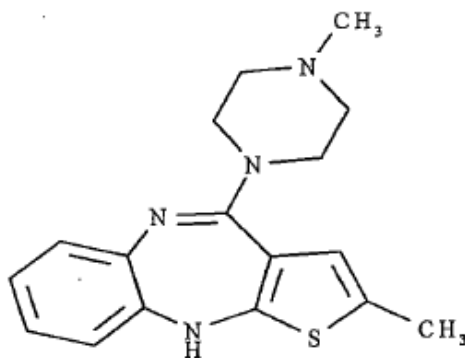
Nom propre : Olanzapine

Nom chimique : 2-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-10H-thiéno[2,3-b][1,5]benzodiazépine

Formule moléculaire : $C_{17}H_{20}N_4S$

Poids moléculaire : 312,44 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description	L'olanzapine est un agent antipsychotique de la classe des thiénobenzodiazépines. C'est un solide cristallisé jaune, qui est très soluble dans le chloroforme, légèrement soluble dans le l'acide acétique et pratiquement insoluble dans l'eau.
pKa	10,57
Point du fusion	194°C – 199°C

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude croisée deux bras, randomisée, à dose unique, ayant pour but d'établir la bioéquivalence entre les comprimés Mylan-Olanzapine de 10 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) et les comprimés Zyprexa[®] (olanzapine) de 10 mg (Eli Lilly Canada) a été menée auprès de dix-neuf (19) volontaires, hommes et femmes, normaux, en bonne santé et à jeun, à raison de 1 x 10 mg.

Un résumé des données de biodisponibilité comparative est présenté ci-dessous.

Olanzapine (1 x 10 mg) À partir de données mesurées Non-corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À L'ÉTUDE Olanzapine Comprimés de 10 mg *	RÉFÉRENCE Zyprexa [®] Comprimés de 10 mg †	Rapport des moyennes géométriques %**	Intervalle de confiance à 90%
ASC _{0-72h} ‡ (ng·h/mL)	513,48 524,96 (21,2)	464,93 473,26 (19,4)	109,4	105,2 % - 113,8 %
C _{max} (ng/mL)	156,94 161,95 (25,0)	150,26 154,08 (22,1)	104,7	98,5 % - 111,4 %
T _{max} § (h)	4,500 (1,000 - 8,000)	4,000 (2,000 - 12,000)		

* Olanzapine, comprimés de 10 mg, fabriqués par Mylan Pharmaceuticals ULC (Canada)

† Zyprexa[®] (comprimés de 10 mg d'olanzapine) par Eli Lilly Canada, achetés au Canada

§ Valeur exprimée en tant que médian (marge)

** Basé sur l'estimé des moindres carrés

‡ L'ASCI et le T_{1/2} ne sont pas rapportés; ces paramètres ne pouvaient être estimés de façon précise en raison de la longue demi-vie des ingrédients actifs et du plan d'étude.

Une étude croisée, deux bras, randomisée, à dose unique, ayant pour but d'établir la bioéquivalence entre les comprimés Mylan-Olanzapine de 15 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) et les comprimés Zyprexa[®] (olanzapine) de 15 mg (Eli Lilly Canada) a été menée auprès de vingt-deux (22) volontaires, hommes et femmes, normaux, en bonne santé et à jeun, à raison de 1 x 15 mg.

Un résumé des données de biodisponibilité comparative est présenté ci-dessous

Olanzapine (1 x 15 mg) À partir de données mesurées Non-corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À L'ÉTUDE Olanzapine Comprimés de 15 mg *	RÉFÉRENCE Zyprexa® Comprimés de 15 mg †	Rapport des moyennes géométriques %**	Intervalle de confiance à 90%
ASC _{0-72h} ‡ (ng·h/mL)	661,86 684,9 (26,5)	672,84 696,7 (26,2)	98,6	95,6 – 101,7 %
C _{max} (ng/mL)	20,1157 20,703 (24,2)	22,1360 23,075 (27,7)	90,9	84,8 – 97,5 %
T _{max} § (h)	4,792 (2,000 -12,000)	5,500 (2,000 -12,000)		

* Olanzapine, comprimés de 15 mg, fabriqués par Mylan Pharmaceuticals ULC (Canada)

† Zyprexa® (comprimés de 15 mg d'olanzapine) par Eli Lilly Canada, achetés au Canada

§ Valeur exprimée en tant que médian (marge)

** Basé sur l'estimé des moindres carrés

‡ L'ASCI et le T1/2 ne sont pas rapportés; ces paramètres ne pouvaient être estimés de façon précise en raison de la longue demi-vie des ingrédients actifs et du plan d'étude.

ÉTUDES ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE

Schizophrénie et troubles apparentés

L'efficacité de l'olanzapine par voie orale à diminuer de façon soutenue les manifestations de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés a été établie dans 3 essais cliniques bien contrôlés menés chez des patients psychotiques hospitalisés qui, au début de l'étude, répondaient aux critères du DSM-III-R pour la schizophrénie (la plupart étaient classés, au début de l'étude, dans la catégorie «chronique avec exacerbation aiguë») et dans 1 essai clinique bien contrôlé mené chez des patients psychotiques hospitalisés et consultants externes qui, au début de l'étude, répondaient aux critères du DSM-III-R pour la schizophrénie, les troubles schizophréniformes ou les troubles schizoaffectifs. Les résultats de ces essais sont les suivants :

- (1) Un essai de 6 semaines contrôlé par placebo (N = 335) a comparé 3 gammes posologiques fixes d'olanzapine ($5 \pm 2,5$, $10 \pm 2,5$ et $15 \pm 2,5$ mg/jour tous les jours), une gamme posologique d'halopéridol (15 ± 5 mg/jour en 2 doses par jour) et un placebo. Les deux gammes posologiques d'olanzapine les plus élevées ont entraîné des scores significativement supérieurs sur le plan statistique à ceux obtenus avec le placebo sur l'Échelle abrégée d'appréciation psychiatrique (BPRS : *Brief Psychiatric Rating Scale*) totale, l'Échelle des impressions cliniques globales - Gravité de l'affection (CGI-S : *Clinical Global Impressions - Severity of Illness*) et le sous-groupe des symptômes positifs de psychose de l'échelle BPRS. La gamme posologique la plus élevée d'olanzapine a entraîné des scores significativement supérieurs sur le plan statistique à ceux obtenus avec le placebo et l'halopéridol sur l'Échelle d'appréciation des symptômes négatifs (SANS : *Scale for the Assessment*

of Negative Symptoms). L'efficacité d'olanzapine augmentait en général avec la dose. La gamme posologique de $5 \pm 2,5$ mg/jour d'olanzapine a entraîné des scores numériquement et significativement supérieurs, mais non d'un point de vue statistique, à ceux obtenus avec le placebo, sur l'échelle BPRS totale et d'autres évaluations de la psychopathologie globale.

- (2) Un essai de 6 semaines contrôlé par placebo (N = 152) a comparé 2 doses fixes d'olanzapine (1 ou 10 mg/jour tous les jours) et un placebo. L'olanzapine, à raison de 10 mg/jour, a entraîné des scores significativement supérieurs sur le plan statistique à ceux obtenus avec le placebo sur l'échelle BPRS totale, le sous-groupe des symptômes positifs de psychose de l'échelle BPRS, l'échelle CGI-S, l'Échelle d'appréciation des symptômes positifs et négatifs (PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale) totale, le sous-groupe des symptômes positifs de l'échelle PANSS et le sous-groupe des symptômes négatifs de l'échelle PANSS. À raison de 1 mg/jour, l'olanzapine n'a semblé exercer aucun effet; aucune différence n'a été observée par rapport au placebo sur les plans clinique et statistique dans l'une ou l'autre des évaluations de la psychopathologie.
- (3) Un essai de 6 semaines (N = 431) a comparé 3 gammes posologiques fixes d'olanzapine ($5 \pm 2,5$, $10 \pm 2,5$ et $15 \pm 2,5$ mg/jour tous les jours), l'olanzapine (1 mg/jour tous les jours) et l'halopéridol (15 ± 5 mg/jour en 2 prises par jour). Il n'y avait aucune différence significative sur le plan statistique entre les groupes en ce qui concerne les valeurs des paramètres d'efficacité, à l'exception de la gamme posologique la plus élevée d'olanzapine qui a entraîné des scores significativement supérieurs sur le plan statistique à ceux obtenus avec la dose de 1 mg d'olanzapine pour le sous-groupe des symptômes positifs de psychose de l'échelle BPRS, le sous-groupe des symptômes positifs de l'échelle PANSS et l'échelle CGI-S.
- (4) Un essai de 6 semaines contrôlé par un agent actif (N = 1996, répartition au hasard à 2:1, olanzapine : halopéridol) a comparé une gamme posologique d'olanzapine (5 à 20 mg/jour tous les jours) et une gamme posologique d'halopéridol (5 à 20 mg/jour tous les jours). Les doses moyennes aiguës typiques (pour les patients ayant reçu au moins 3 semaines de traitement) étaient de 13,2 mg/jour pour l'olanzapine et de 11,8 mg/jour pour l'halopéridol. L'olanzapine a entraîné des scores significativement supérieurs sur le plan statistique à ceux obtenus avec l'halopéridol sur l'échelle BPRS totale, le sous-groupe des symptômes négatifs de psychose de l'échelle BPRS, le sous-groupe des symptômes négatifs de l'échelle PANSS et l'échelle CGI-S. L'olanzapine a également entraîné des scores significativement supérieurs sur le plan statistique à ceux obtenus avec l'halopéridol sur l'Échelle d'appréciation de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). La validité de cette échelle chez les patients atteints de schizophrénie n'a cependant pas été établie.
- (5) L'efficacité de la prise prolongée d'olanzapine, c.-à-d. supérieure à 6 semaines, a été évaluée dans 3 essais contrôlés à double insu prolongeant le traitement de courte durée (traitement utilisé dans les essais 1, 3 et 4 décrits ci-dessus). Les patients qui avaient manifesté une amélioration clinique adéquate à la suite du traitement de

courte durée à double insu ont été autorisés à poursuivre le même schéma posologique dans une phase d'entretien prolongée à double insu. On a comparé le maintien de la réponse (définie comme une réduction soutenue des signes et symptômes n'exigeant pas d'hospitalisation pour cause de psychose) du patient dans le temps (894 patients traités par olanzapine; la durée médiane du traitement était de 237 jours), ainsi que le pourcentage de patients manifestant une réponse soutenue pendant une année complète. L'olanzapine s'est révélée significativement supérieure au placebo sur le plan statistique dans l'essai contrôlé par placebo, et comparable ou supérieure à l'agent actif de façon significative sur le plan statistique dans les 3 essais comparatifs contrôlés par un agent actif.

Sommaire des essais sur la schizophrénie et les troubles apparentés

Bien que l'efficacité de l'olanzapine administrée à raison de 5 mg/jour n'ait pas été supérieure sur le plan statistique à celle du placebo [voir l'essai (1) ci-dessus], certains patients recevant cette dose ont présenté une bonne réponse initiale, et la prolongation du traitement pendant 1 an a maintenu l'effet bénéfique.

Les essais décrits ci-dessus (y compris la prolongation en phase ouverte) et un essai additionnel chez des patients âgés présentant une démence dégénérative primaire de type Alzheimer constituent la base de données principale (N = 2500 patients traités par olanzapine, ce qui correspond à 1122,2 années-patients; N = 810 patients traités par l'halopéridol, ce qui correspond à 193,0 années-patients; N = 236 patients traités par un placebo, ce qui correspond à 27,1 années-patients).

Essais portant sur les troubles bipolaires

Manie liée au trouble bipolaire :

L'efficacité de l'olanzapine administrée par voie orale dans le traitement de courte durée de la manie liée au trouble bipolaire a été démontrée dans 5 études contrôlées, soit 2 études contrôlées par placebo, 2 études contrôlées par un agent actif et 1 étude sur une association médicamenteuse. Tous les patients inscrits à ces études répondaient aux critères diagnostiques du DSM-IV d'un épisode maniaque ou mixte aigu du trouble bipolaire I (avec ou sans caractéristiques psychotiques) après une évaluation clinique et une confirmation par l'entrevue clinique structurée (SCID-P) basée sur le DSM-IV.

(1) ***Études contrôlées par placebo :*** Les deux études contrôlées par placebo ont évalué l'efficacité de l'olanzapine par rapport à celle d'un placebo dans le traitement des épisodes maniaques et des épisodes mixtes en mesurant le changement moyen du score total de départ à l'échelle Y-MRS (Young Mania Rating Scale) après 3 semaines (n = 70 et n = 69 respectivement) et après 4 semaines (n = 60 et n = 55 respectivement). Ces études ont montré la supériorité de l'olanzapine sur le placebo. Voici les principaux résultats :

- L'olanzapine, à une gamme posologique de 5 à 20 mg/jour, a affiché une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo pour atténuer les symptômes maniaques dans les deux études (p = 0,019 et p < 0,001, respectivement).
- Dans les deux études, le taux de réponse (réduction \geq 50 % du score total à l'échelle Y-MRS) était plus statistiquement significatif dans le groupe olanzapine (48,6 % et

64,8 % respectivement) que dans le groupe placebo (24,2 % et 42,9 % respectivement) ($p = 0,004$ et $p = 0,023$, respectivement).

- Dans les deux études, le taux de rémission (score total final à l'échelle Y-MRS ≤ 12) était plus élevé et statistiquement significatif dans le groupe olanzapine (45,7 % et 61,1 % respectivement) que dans le groupe placebo (25,8 % et 35,7 %, respectivement) ($p = 0,020$ et $p = 0,013$, respectivement).
- L'efficacité de l'olanzapine n'a pas varié de façon significative parmi les principaux sous-types de manie bipolaire, par exemple, les patients avec des antécédents de cycles rapides, avec ou sans caractéristiques psychotiques, épisode maniaque ou mixte.

(2) **Études contrôlées par un agent actif** : Deux études comparant l'olanzapine à une substance active ont été réalisées.

(a) La première étude a évalué l'efficacité de l'olanzapine par rapport à celle du divalproex dans le traitement des épisodes maniaques et des épisodes mixtes, d'après le changement moyen du score total à l'échelle Y-MRS entre le début et la fin du traitement. Il s'agissait d'une étude à double insu d'une durée de 3 semaines, comportant une phase de prolongation à double insu de 11 mois. Le principal objectif de l'étude était de démontrer la non-infériorité de l'olanzapine sur le divalproex après 3 semaines de traitement. Les patients ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes : olanzapine (5-20 mg/jour, $n = 125$) et divalproex (500-2500 mg/jour, $n = 126$). Voici les principaux résultats :

- La réduction des symptômes maniaques était plus élevée et statistiquement significative dans le groupe olanzapine que dans le groupe divalproex d'après le changement du score Y-MRS à 3 semaines (amélioration moyenne respective de 13,4 et 10,4 points, $p = 0,028$).
- Le taux de réponse n'était pas d'une différence statistiquement significative entre le groupe olanzapine et le groupe divalproex (54,4 % et 42,3 % respectivement) ($p = 0,059$).
- Le taux de rémission clinique était plus élevé et statistiquement significatif dans le groupe olanzapine (47,2 %) que dans le groupe divalproex (34,1 %) ($p = 0,039$).

(b) La seconde étude a évalué l'efficacité de l'olanzapine comparativement à celle de l'halopéridol dans le traitement des épisodes maniaques et des épisodes mixtes, d'après la proportion de patients en rémission (définie dans le protocole) après 6 semaines. Les critères de rémission étaient les suivants : 1) réduction des symptômes maniaques et dépressifs; 2) réduction prédéterminée du score aux échelles Y-MRS et HAMD-21; 3) la poursuite de la prise d'un médicament à l'étude à la semaine 6. Cette étude comprenait un traitement de courte durée de 6 semaines en double insu, suivi d'un traitement d'entretien de 6 semaines en double insu, sans groupe placebo. Les patients ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes : olanzapine (5-20 mg/jour, $n = 234$) et halopéridol (3-15 mg/jour, $n = 219$). Voici les principaux résultats :

- L'olanzapine et l'halopéridol ont fait preuve d'une efficacité similaire dans la réduction des symptômes maniaques.
- La réponse clinique au traitement était définie par une amélioration $\geq 50\%$ du score total à l'échelle Y-MRS entre le début et la fin du traitement. Le taux de réponse obtenu dans les deux groupes était élevé, soit 72,3 % sous olanzapine et 74,2 % sous halopéridol à la fin du traitement de courte durée; et au terme du traitement d'entretien, presque tous les patients étaient classés comme répondant au traitement (96,3 % chez les 160 patients sous olanzapine et de 94,1 % chez les 136 patients sous halopéridol).
- Le taux de rémission était semblable dans les deux groupes (52,1 % contre 46,1 % en faveur de l'olanzapine) ($p = 0,152$) à la fin du traitement de courte durée de 6 semaines. Parmi les patients qui n'étaient pas en rémission après le traitement de courte durée de 6 semaines et qui ont participé au traitement d'entretien de 6 semaines, le taux de rémission chez ces patients était plus élevé et statistiquement significatif dans le groupe olanzapine (68,3 %) que dans le groupe halopéridol (41,0 %) ($p = 0,014$).
- La réduction des symptômes maniaques s'est poursuivie de façon statistiquement significative chez les patients sous olanzapine.
- Le taux de rémission chez les patients sans caractéristiques psychotiques après le traitement de courte durée était plus élevé et statistiquement significatif dans le groupe olanzapine que dans le groupe halopéridol (56,7 % chez les 104 patients sous olanzapine et 41,6 % chez les 89 patients sous halopéridol) ($p = 0,043$).

(3) **Étude sur l'olanzapine en association médicamenteuse** : Cette étude a évalué l'efficacité de l'olanzapine en association avec le valproate ou le lithium ($n = 229$) et celle du valproate ou du lithium seul ($n = 115$) dans le traitement des épisodes maniaques ou mixtes. Le critère d'efficacité était le changement moyen du score total à l'échelle YMRS entre le début et la fin du traitement. Il s'agissait d'une étude à double insu de 6 semaines, comportant une phase à double insu avec une nouvelle randomisation de 18 mois. Voici les principales conclusions de cet essai :

- L'olanzapine en association avec le valproate ou le lithium était significativement plus efficace par rapport à la monothérapie (valproate ou lithium) pour réduire les symptômes maniaques (amélioration moyenne respective de 13,1 et 9,1 points) ($p = 0,003$).
- Le taux de réponse clinique était plus élevé et statistiquement significatif dans le groupe olanzapine en association (67,7 %) que dans le groupe monothérapie par le lithium ou le valproate (44,7 %, $p < 0,001$).
- Le taux de rémission clinique était significativement plus élevé dans le groupe olanzapine en association (78,6 %) par rapport au groupe monothérapie par le lithium ou le valproate (65,8 %, $p = 0,012$).
- Le délai médian d'obtention d'une rémission était de 14 jours dans le groupe olanzapine en association et de 22 jours dans le groupe monothérapie par le lithium ou le valproate, ce qui représente une différence statistiquement significative en faveur de l'olanzapine en association ($p = 0,002$).

Traitement d'entretien du trouble bipolaire :

L'efficacité du traitement d'entretien par olanzapine administrée seule par voie orale chez des patients atteints du trouble bipolaire qui avaient répondu au traitement de courte durée d'un épisode maniaque ou d'un épisode mixte a été démontrée au cours de deux essais contrôlés d'un an portant sur le délai de survenue d'une rechute : un essai contrôlé par placebo et l'autre comportant une comparaison à la monothérapie par le lithium.

Tous les patients inscrits à ces études répondaient aux critères diagnostiques du DSM-IV d'un épisode maniaque ou mixte aigu du trouble bipolaire I (avec ou sans caractéristiques psychotiques).

Pour les deux essais : Les patients devaient répondre à certains critères de réponse au traitement (score total de l'échelle Y-MRS ≤ 12 et score total de l'échelle HAMD-21 ≤ 8) au cours du traitement ouvert par olanzapine (ou par olanzapine et lithium au cours de l'essai comparatif à un agent actif) pour recevoir au hasard un traitement d'entretien à double insu afin que l'on puisse déterminer si une rechute survenait selon la définition de l'essai. La posologie était souple (de 5 à 20 mg/jour d'olanzapine; concentration sérique de 0,6 à 1,2 mEq/L de lithium).

Le critère de retrait de l'essai était la réapparition des symptômes du trouble bipolaire, soit la manie, soit la dépression. La réapparition de la manie était définie comme étant un score total ≥ 15 à l'échelle Y-MRS, et la réapparition de la dépression, comme étant un score total ≥ 15 à l'échelle HAMD-21; pour l'essai contrôlé par placebo, les définitions comprenaient également l'hospitalisation en raison de la manie ou de la dépression. Donc, le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le délai de réapparition des symptômes du trouble bipolaire et l'incidence de ces symptômes d'après une analyse des courbes de Kaplan-Meier du délai de survenue d'une rechute.

1) Essai contrôlé par placebo

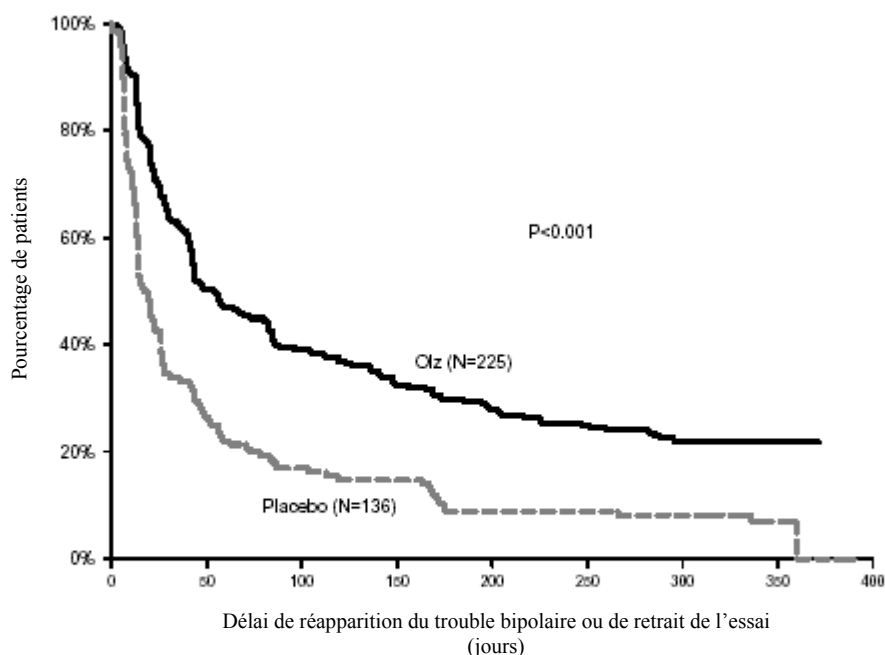
L'essai a porté sur l'efficacité de l'olanzapine par rapport à un placebo comme traitement d'entretien contre les épisodes maniaques et les épisodes mixtes associés au trouble bipolaire. Une analyse des courbes de survie a été effectuée pour l'évaluation du délai de réapparition du trouble bipolaire et de l'incidence des rechutes. Au cours de cet essai, 361 patients qui avaient répondu au traitement selon les critères pendant une moyenne de 16 jours ont été partagés au hasard pour continuer de recevoir l'olanzapine à la même dose (n = 225) ou pour recevoir un placebo pendant jusqu'à un an (n = 136) pour observer la survenue des rechutes.

Les principales observations ont été les suivantes :

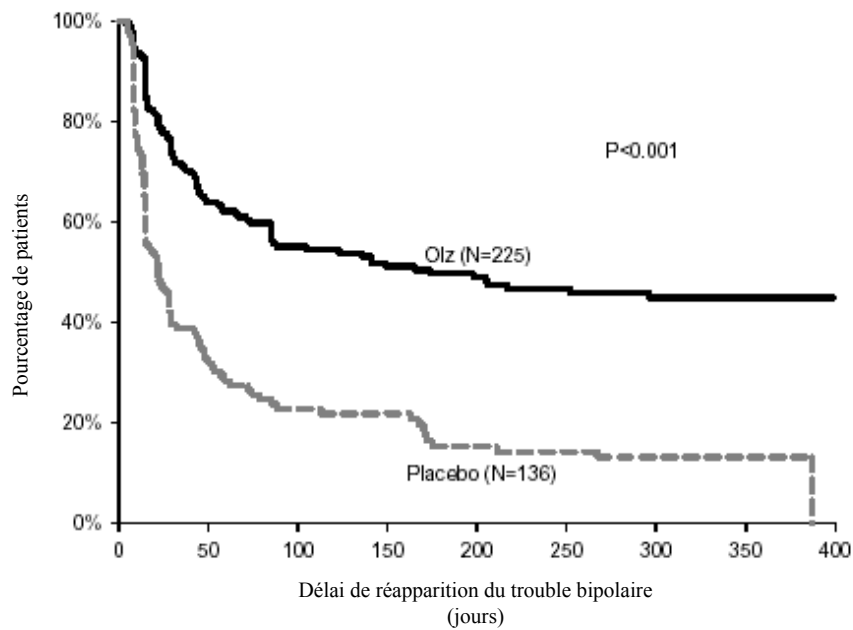
- La figure 1 donne les courbes du délai de survenue d'une rechute au cours d'une année pour tous les patients retirés de l'essai dans chaque groupe, que ce soit en raison d'une rechute, d'un effet indésirable ou de tout autre facteur. Le pourcentage de patients continuant de participer à l'essai (c.-à-d. n'ayant pas présenté de rechute et ne s'étant pas retirés de l'essai) est indiqué après 3, 6, 9 et 12 mois. À la fin de l'essai, les pourcentages étaient de 24 % (n = 53) pour l'olanzapine et de 10 % (n = 13) pour le placebo. Le moment où 50 % des patients d'un des groupes s'étaient retirés de l'essai

pour une raison quelconque a été le 59^e jour pour l'olanzapine et le 23^e jour pour le placebo.

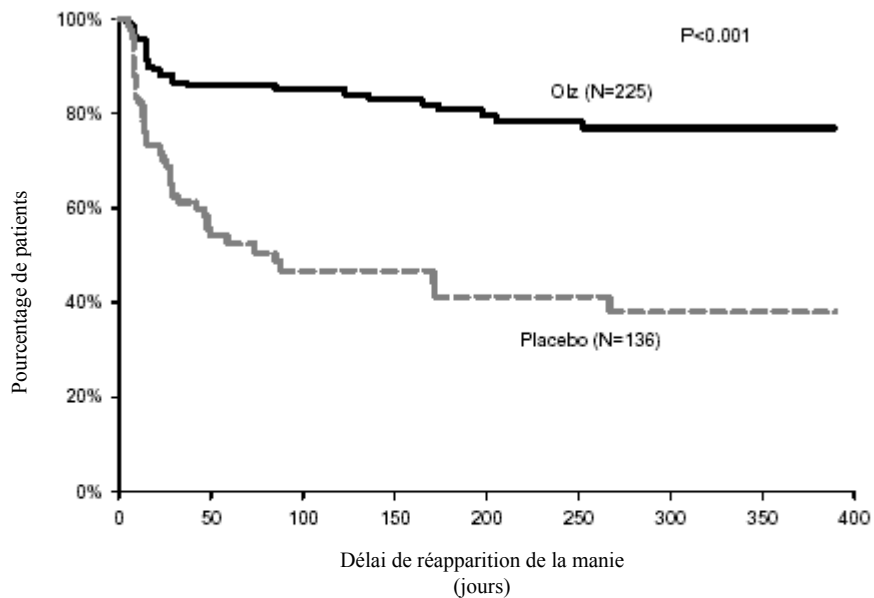
- La figure 2 donne les courbes du délai de réapparition du trouble bipolaire au cours d'une année, laquelle est le critère de retrait de l'essai (les patients qui se sont retirés de l'essai pour d'autres raisons ont été identifiés et exclus des calculs des numérateurs et des dénominateurs). L'olanzapine a été supérieure au placebo tant pour l'incidence de la réapparition du trouble bipolaire (46,7 % et 80,1 %, respectivement) que pour le délai médian de survenue d'une rechute (174 jours et 22 jours, respectivement). Il est à noter que le taux élevé de rechute dans le groupe placebo n'est pas étonnant étant donné le peu de temps pendant lequel les patients avaient répondu au traitement selon les critères avant la répartition au hasard.
- Les figures 2a et 2b donnent les courbes de l'efficacité d'après le délai de réapparition de la manie et de la dépression, respectivement. L'olanzapine a été plus efficace que le placebo (différence statistiquement significative) tant pour ce qui est de la réapparition de la manie que de la réapparition de la dépression, mais l'avantage a été supérieur pour la réapparition de la manie.



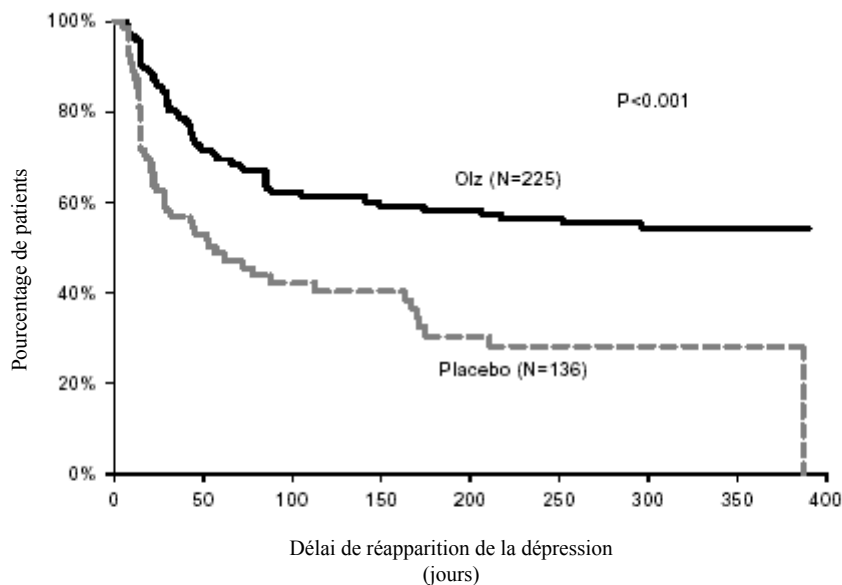
**Figure 1 : Délai de survenue de l'événement (rechute ou retrait de l'essai)
Essai HGHL; phase de traitement à double insu**



**Figure 2 : Délai de réapparition des symptômes du trouble bipolaire, y compris une hospitalisation
Essai HGHL; phase de traitement à double insu**



**Figure 2a : Délai de réapparition des symptômes de manie, y compris une hospitalisation
Essai HGHL; phase de traitement à double insu**



**Figure 2b : Délai de réapparition des symptômes de dépression, y compris une hospitalisation
Essai HGHL; phase de traitement à double insu**

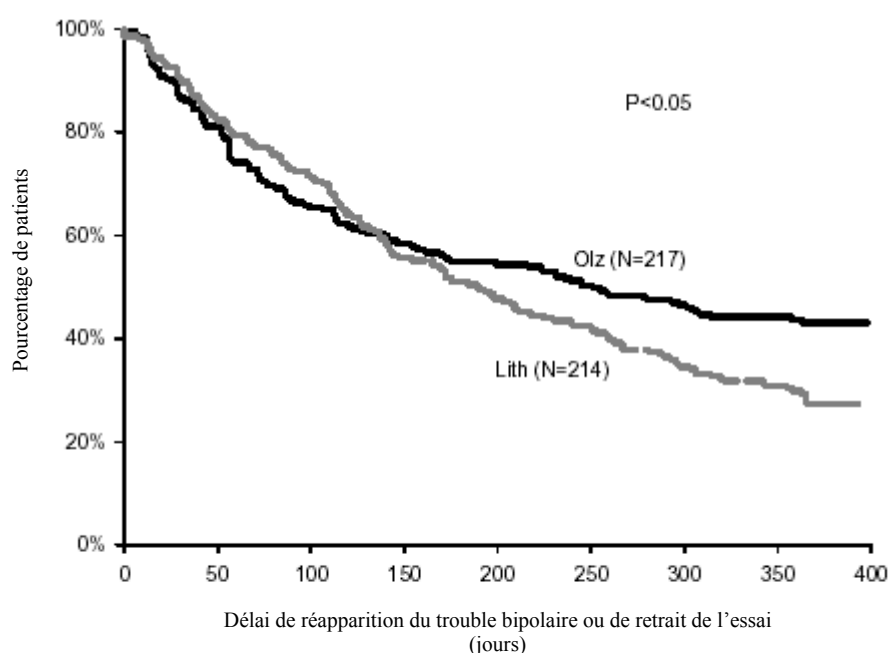
2) Essai comparatif à un agent actif :

L'essai de non-infériorité visait à comparer l'efficacité de l'olanzapine à celle du lithium pour le traitement d'entretien des épisodes maniaques ou mixtes en mesurant l'incidence des rechutes du trouble bipolaire, et au moyen d'une analyse des courbes de survie, le délai de survenue d'une rechute. Au cours de cet essai, 543 patients qui avaient répondu au traitement selon les critères pendant une moyenne de 20 jours ont été répartis au hasard pour recevoir l'olanzapine et un placebo (n = 217) ou le lithium et un placebo (n = 214). Le délai de survenue d'une rechute a été déterminé et la période d'observation a été de un an au maximum. Pendant le premier mois de la période à double insu, on a réduit progressivement la dose de lithium afin de ne pas en interrompre brusquement l'administration. La marge de non-infériorité utilisée dans le cadre de cet essai était $\pm 20\%$ de l'efficacité observée dans la population de référence.

Les principales observations ont été les suivantes :

- La figure 3 donne les courbes du délai de survenue d'une rechute au cours d'une année pour tous les patients retirés de l'essai dans chaque groupe, que ce soit en raison d'une rechute, d'un effet indésirable ou de tout autre facteur. Le pourcentage de patients continuant de participer à l'essai (c.-à-d. n'ayant pas présenté de rechute et ne s'étant pas retirés de l'essai) est indiqué après 3, 6, 9 et 12 mois. À la fin de l'essai, les pourcentages étaient de 42 % (n = 94) pour l'olanzapine et de 28 % (n = 61) pour le lithium. Le moment où 50 % des patients d'un des groupes s'étaient retirés de l'essai pour une raison quelconque a été le 255^e jour pour l'olanzapine et le 192^e jour pour le lithium.

- La figure 4 donne les courbes du délai de réapparition du trouble bipolaire au cours d'une année, laquelle est le critère de retrait de l'essai (les patients qui se sont retirés de l'essai pour d'autres raisons ont été identifiés et exclus des calculs des numérateurs et des dénominateurs). L'olanzapine n'a pas été inférieure au lithium tant pour l'incidence de la réapparition du trouble bipolaire (30,0 % et 38,8 %, respectivement) que pour le délai de survenue d'une rechute chez 25 % des patients (122 jours et 143 jours, respectivement).
- La figure 4 montre que, pendant environ les cinq premiers mois de l'essai d'un an, le taux de rechute a été plus élevé chez les patients traités par olanzapine et que, par la suite, le taux de rechute a augmenté avec le lithium et n'a pas changé avec l'olanzapine.
- Les figures 4a et 4b donnent les courbes du délai de réapparition de la manie et de la dépression au cours d'une année, respectivement, pour chaque critère de retrait de l'essai. L'olanzapine a été plus efficace que le lithium (différence statistiquement significative) pour ce qui est de la réapparition de la manie et non inférieure pour ce qui est de la réapparition de la dépression.



**Figure 3 : Délai de survenue de l'événement (rechute ou retrait de l'essai)
Essai HGHT; phase de traitement à double insu**

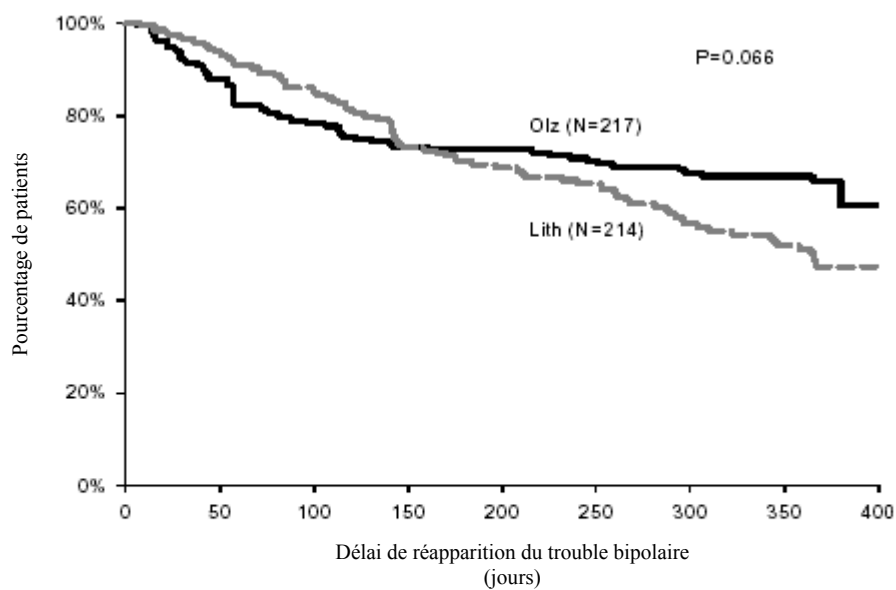


Figure 4 : Délai de réapparition des symptômes du trouble bipolaire, Essai HGHT; phase de traitement à double insu

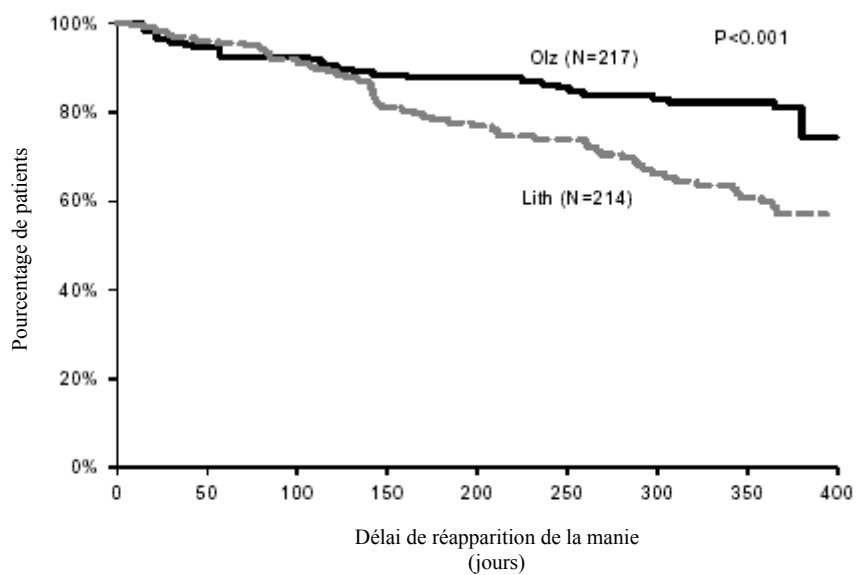
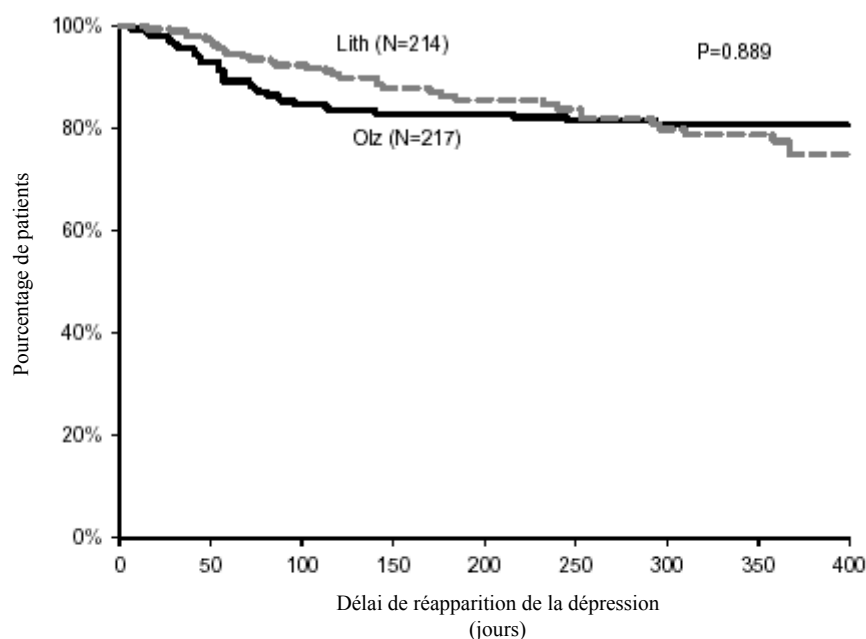


Figure 4a : Délai de réapparition des symptômes de la manie Essai HGHT; phase de traitement à double insu



**Figure 4b : Délai de réapparition des symptômes de la dépression
Essai HGHT; phase de traitement à double insu**

Sommaire des études sur le trouble bipolaire

Manie liée au trouble bipolaire : L'olanzapine s'est révélée plus efficace que le placebo et le divalproex et aussi efficace que l'halopéridol pour réduire la symptomatologie globale des épisodes maniaques ou mixtes aigus du trouble bipolaire I, avec ou sans symptômes psychotiques et avec ou sans antécédents de cycles rapides. L'olanzapine a un début d'action plus rapide (déterminé par le délai médian d'obtention d'une rémission, calculé par la méthode de Kaplan-Meier) que le divalproex et semblable à celui de l'halopéridol. L'olanzapine en association a également amélioré l'état des patients rebelles au lithium ou au valproate. L'olanzapine n'a induit ni aggravé aucun symptôme dépressif.

Traitement d'entretien du trouble bipolaire : Deux essais contrôlés d'un an démontrent l'efficacité de la monothérapie d'entretien par olanzapine chez les patients atteints du trouble bipolaire qui avaient répondu au traitement de courte durée par olanzapine des épisodes maniaques ou mixtes. D'après une analyse des courbes de survie de Kaplan-Meier pendant un an, l'olanzapine a été supérieure au placebo et non inférieure au lithium tant pour ce qui est du délai de réapparition du trouble bipolaire que de l'incidence des rechutes pendant un an.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie :

Affinité pour les récepteurs in vitro :

Les affinités de liaison de l'olanzapine par rapport à la clozapine et à l'halopéridol sont résumées au tableau 11. Le profil de liaison de l'olanzapine est semblable à celui de la clozapine, mais l'affinité de l'olanzapine est légèrement supérieure pour les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂ et inférieure pour les récepteurs α_2 . Quant aux sous-types des

récepteurs 5-HT, les deux agents montrent la plus grande affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. Le rapport du degré d'activité pour les récepteurs 5-HT_{2A} et D₂ est légèrement inférieur pour l'olanzapine que pour la clozapine, bien que l'olanzapine demeure environ deux fois plus active pour les récepteurs 5-HT_{2A} que pour les récepteurs D₂. Les deux composés manifestent également une grande affinité pour les sous-types des récepteurs muscariniques, en particulier pour le site m₁. Les constantes d'affinité (K_i, nM) pour l'olanzapine, la clozapine et l'halopéridol figurent ci-dessous :

Tableau 11 : Constantes de l'affinité de l'olanzapine, de la clozapine et de l'halopéridol

Composé	Dopamine D ₁	Dopamine D ₂	α ₁	α ₂	Histamine H ₁
Olanzapine	31 ± 0,7	11 ± 2	19 ± 1	230 ± 40	7 ± 0,3
Clozapine	85 ± 0,7	125 ± 20	7 ± 4	8 ± 3	6 ± 2
Halopéridol	25 ± 7	1 ± 0,04	46 ± 6	360 ± 100	3630 ± 85

Composé	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	5-HT ₃
Olanzapine	>10 000	1355 ± 380	800 ± 190	4 ± 0,4	11 ± 1	57
Clozapine	770 ± 220	1200 ± 170	980 ± 115	12 ± 3	8 ± 0,8	69
Halopéridol	7930 ± 500	>10,000	6950 ± 950	78 ± 22	3085	>1000

Composé	m ₁	m ₂	m ₃	m ₄	m ₅
Olanzapine	1.9 ± 0.1	18 ± 5	25 ± 2	13 ± 2	6 ± 0.8
Clozapine	1.9 ± 0.4	10 ± 1	14 ± 1	18 ± 5	5 ± 1.2
Halopéridol	1475 ± 300	1200 ± 180	1600 ± 305	>10 000	Non testé

L'olanzapine n'exerce pas d'activité significative aux sites récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique A (GABA_A), ni à ceux des benzodiazépines ni aux sites récepteurs β.

L'olanzapine interagit également avec les récepteurs dopaminergiques D₄ (K_i, 27 nM).

On a procédé à des études biochimiques *in vivo* pour confirmer les données sur la liaison et analyser les conséquences fonctionnelles de l'interaction avec ces sites récepteurs de neurotransmetteurs.

Études neuroendocriniennes *in vivo* :

Les concentrations de corticostérone chez le rat peuvent être haussées par des mécanismes mettant en jeu les récepteurs 5-HT ou dopaminergiques. L'olanzapine antagonise les hausses de corticostérone où interviennent les récepteurs 5-HT (déclenchées par la quipazine) (DE₅₀, 0,57 mg/kg) et les récepteurs dopaminergiques D₂ (déclenchées par le pergolide) (DE₅₀, 3 mg/kg). Ces résultats montrent qu'*in vivo*, l'olanzapine est plus active pour les récepteurs 5-HT que pour les récepteurs dopaminergiques D₂. Ces résultats complètent les études de comportement montrant que l'olanzapine antagonise préférentiellement la réponse déclenchée par les récepteurs 5-HT.

Effets pharmacologiques sur le comportement *in vivo* :

Dans les études sur le comportement, l'olanzapine manifeste un profil pharmacologique étendu, comme le laissaient prévoir les données biochimiques.

L'olanzapine inhibe le comportement déclenché par l'apomorphine qui pousse l'animal à grimper; la DE₅₀ étant d'environ 5 mg/kg. On avait démontré au préalable que la réponse poussant l'animal à grimper nécessite l'activation simultanée des récepteurs D₁ et D₂. Ces résultats montrent donc que l'olanzapine exerce une activité antidopaminergique *in vivo*.

Une seconde étude chez la souris a analysé la capacité de l'olanzapine à inhiber les tremblements de la tête déclenchés par l'hydroxy-5-tryptophane (5-HTP), test où interviennent probablement les récepteurs 5-HT₂. L'olanzapine a inhibé les tremblements de la tête de façon proportionnelle à la dose avec une DE₅₀ approximative de 2 mg/kg. Elle a inhibé préférentiellement les tremblements de la tête plutôt que la réponse poussant l'animal à grimper, ce qui démontre qu'*in vivo* cet agent est plus actif sur les récepteurs 5-HT que sur les récepteurs dopaminergiques. Ces résultats corroborent ceux qui ont été obtenus chez le rat et démontrent que l'olanzapine antagonise préférentiellement les hausses de corticostérone où interviennent les récepteurs 5-HT plutôt que les récepteurs dopaminergiques (Moore et al. 1993).

Des doses d'olanzapine de 2,5 à 10 mg/kg ont entraîné une diminution significative des tremblements déclenchés par l'oxotrémorine chez la souris, la DE₅₀ étant de 3 mg/kg. Ces résultats démontrent que l'olanzapine exerce une activité anticholinergique *in vivo* à des doses qui antagonisent aussi les effets facilités par la dopamine.

L'inhibition de la réponse d'évitement conditionnée est un test qui a été largement utilisé pour prédire la puissance antipsychotique d'un composé, tandis que l'induction de catalepsie chez le rat est associée à la manifestation de symptômes extrapyramidaux en milieu clinique. Le tableau 12 présente les DE₅₀ des divers composés pour inhiber une réponse d'évitement conditionnée ou induire la catalepsie chez le rat.

Tableau 12 : Effet de l'olanzapine et de l'halopéridol sur la réponse d'évitement conditionnée (REC) et l'induction de catalepsie (CAT) chez des rats Lister Hooded

Composé	REC	CAT	Ratio
Olanzapine	5,6 (4,6-6,8)	23 (18,7-29)	4,1
Halopéridol	0,28 (0,24-0,33)	0,74 (0,6-0,9)	2,6

Note : Les résultats expriment les valeurs de la DE₅₀ (mg/kg par voie orale) avec, entre parenthèses, les intervalles de confiance à 95 %. Le rapport est le suivant DE₅₀ CAT / DE₅₀ REC.

Bien que l'olanzapine induise la catalepsie, elle ne le fait qu'aux doses supérieures à celles requises pour inhiber la réponse d'évitement conditionnée.

Un certain nombre de comptes rendus ont démontré que l'agent «atypique» clozapine diffère des antipsychotiques «typiques» dans ses effets sur le comportement contrôlé par un programme de renforcement. Dans une épreuve conflictuelle chez le rat ou le pigeon, l'olanzapine, la clozapine et le chlordiazépoxyde ont modifié les taux de réponse de la façon caractéristique des anxiolytiques, bien que l'effet de l'olanzapine et de la clozapine était

moindre que celui du chlórdiazépoxyde. Ces trois composés ont diminué ou n'ont exercé aucun effet sur les taux élevés de réponse pendant la composante récompense, tandis que les taux de réponse pendant la période sans récompense et surtout pendant la période de situation conflictuelle ont été augmentés. L'antipsychotique «typique» halopéridol n'a pas produit ce type de profil; il a uniquement diminué les taux de réponse lors de chacune des composantes. Ces données font encore plus ressortir le profil «atypique» de l'olanzapine.

Électrophysiologie in vivo :

Les agents antipsychotiques « typiques », comme l'halopéridol, diminuent la décharge spontanée des neurones dopaminergiques A9 et A10 dans le SNC après une administration prolongée. On croit que les neurones A9 (système nigrostrié) facilitent les troubles moteurs extrapyramidaux, tandis que les neurones A10 (système mésolimbique) ont été associés à l'activité antipsychotique des composés. L'olanzapine (10 et 20 mg/kg par voie sous-cutanée pendant 21 jours) a entraîné une diminution significative de la décharge des neurones dopaminergiques A10. Le nombre de neurones A9 spontanément actifs est demeuré constant ou a augmenté. Ces résultats sont très semblables à ceux qui ont été obtenus précédemment avec la clozapine et renforcent encore plus le profil pharmacologique « atypique » de l'olanzapine.

Comparaison du métabolisme chez l'humain et chez l'animal :

Chez les espèces animales (souris, rats et chiens) utilisées pour les évaluations toxicologiques, l'olanzapine a été métabolisée par des réactions d'hydroxylation aromatique (formant des métabolites phénoliques et leurs glycuconjugués), d'oxydation allylique (alcoylée), de N-désalcoylation et de N-oxydation.

Bien que les similitudes dans le sort de l'olanzapine chez l'animal (souris, rats et chiens) et l'humain incluent les voies métaboliques de 2-alcoyl-hydroxylation, de N-désalcoylation et de N-oxydation, on peut noter deux différences importantes. Premièrement, la glucuronidation directe, produisant principalement le 10-N-glycuconjugué et, à un moindre degré, le 4'-N-glycuconjugué, constituait une voie métabolique importante chez l'humain. Ces N-glycuconjugués étaient absents chez les espèces animales, sauf une quantité infime de 10-N-glycuconjugué dans l'urine des chiens. Deuxièmement, aucun liquide biologique humain ne contenait de métabolites résultant d'une oxydation aromatique. Le singe ne semblait pas, non plus, former de 10-N-glycuconjugué, mais il était semblable à l'humain vu qu'il ne semblait pas former de métabolites résultant de la dégradation oxydative du noyau benzénique de l'olanzapine.

TOXICOLOGIE

Une série exhaustive d'études de toxicité aiguë, subchronique et chronique et d'études sur la reproduction, la génotoxicité et le pouvoir oncogène ont été menées pour étayer les essais cliniques avec l'olanzapine. Dans la plupart de ces études, l'olanzapine a été administrée par voie orale à des rongeurs, à des lapins et à des singes dans une suspension aqueuse contenant entre 5 et 10 % d'acacia et à des chiens sous forme de substance pure dans des capsules.

Les principaux effets chez les animaux de laboratoire ayant reçu de l'olanzapine ont été une dépression du SNC et des effets anticholinergiques liés à la pharmacologie du médicament.

Une tolérance à la dépression du SNC s'est développée avec la répétition des doses. Une diminution de la prise de poids corporel a été une observation constante chez les souris qui recevaient ≥ 30 mg/kg/jour et les rats traités par ≥ 4 mg/kg/jour. On a observé des effets sur les paramètres hématologiques chez toutes les espèces étudiées au cours des essais à doses répétées. L'administration de 16 mg/kg/jour chez le rat a entraîné une diminution du nombre de lymphocytes et de neutrophiles ainsi qu'une atrophie de la moelle osseuse concordant avec la diminution marquée de la prise de poids corporel. Les souris ayant reçu ≥ 3 mg/kg/jour ont présenté une leucopénie, due principalement à une lymphocytopenie, mais associée aussi à une neutropénie. Une nécrose lymphoïde du thymus et de la rate a été observée chez les souris recevant ≥ 10 mg/kg/jour. Des cas de neutropénie réversible, avec ou sans thrombocytopenie, ou d'anémie ont été observés chez un petit nombre de chiens traités par 8 ou 10 mg/kg/jour. La moelle osseuse de certains chiens présentant une neutropénie déclenchée par l'olanzapine a répondu à l'olanzapine par un nombre plus faible que prévu de granulocytes en voie de maturation; le nombre de cellules souches et de cellules proliférantes était cependant adéquat. Aucun effet hématologique lié à l'olanzapine n'a été observé chez les chiens qui recevaient 2 ou 5 mg/kg/jour d'olanzapine.

Chez le rat, les effets qui concordaient avec les hausses de la concentration plasmatique de prolactine incluaient une diminution du poids des ovaires et de l'utérus. Les modifications histopathologiques observées dans la morphologie des glandes mammaires et l'épithélium vaginal et l'augmentation de la proéminence des follicules ovariens concordaient également avec les hausses de la concentration de prolactine. Les modifications histopathologiques déclenchées par la prolactine chez le rat ont régressé après l'arrêt du traitement. Aucune observation toxicologique inattendue importante et non liée à l'activité pharmacologique n'a été décelée dans les études de 1 an chez les rats traités par ≤ 4 mg/kg/jour ou les chiens recevant ≤ 5 mg/kg/jour.

Dans une étude du pouvoir oncogène chez le rat, le seul néoplasme dont la fréquence a augmenté en relation avec le traitement a été les tumeurs malignes des glandes mammaires chez les femelles des groupes ayant reçu 4 et 8 mg/kg/jour (les doses initiales, respectivement de 2,5 et de 4 mg/kg/jour, ont été augmentées le 21^e jour). L'incidence globale des tumeurs mammaires n'a pas augmenté. Cette modification dans la manifestation des tumeurs mammaires n'était pas inattendue et concordait avec les effets dus à l'augmentation des concentrations de prolactine chez les rongeurs. L'augmentation de l'incidence globale des tumeurs mammaires chez les souris femelles traitées par 10 ou 20 mg/kg/jour (la dose élevée, 30 mg/kg/jour, a été diminuée en raison d'une mortalité excessive) concordait également avec l'augmentation des concentrations de prolactine.

L'olanzapine n'a exercé aucun effet mutagène ou tératogène. La performance d'accouplement a été perturbée chez les rats mâles recevant ≥ 5 mg/kg/jour, mais cet effet a rapidement régressé à l'arrêt du traitement. Les cycles œstraux ont été perturbés et les paramètres de la reproduction modifiés chez les rats recevant les doses les plus élevées, c'est-à-dire ≥ 1 mg/kg/jour. Aucun effet indésirable n'a été observé sur le nombre de corps jaunes, les implantations, la viabilité et le poids des fœtus, ni sur la taille des portées et la survie, la croissance ou le développement des petits de parents ayant reçu jusqu'à 5 mg/kg/jour. On a observé de modestes diminutions passagères du degré d'activité de la progéniture des femelles ayant reçu $\geq 0,25$ mg/kg/jour, ainsi que des changements squelettiques révélateurs d'un retard

de croissance chez les fœtus des femelles ayant reçu 5 mg/kg/jour. Bien que le traitement n'ait pas perturbé le processus de reproduction chez les rates entre le moment de l'accouplement et la fécondation, cette preuve n'exclut pas la possibilité d'une entrave au maintien de la grossesse aux doses élevées d'olanzapine.

Les résultats des études de toxicologie corroborent l'innocuité de l'olanzapine comme agent antipsychotique pour administration orale chez l'humain.

Études de toxicité aiguë :

La toxicité aiguë de l'olanzapine a été étudiée chez la souris, le rat, le chien et le singe. L'estimation de la dose létale médiane pour chaque espèce est présentée au tableau 13 :

Tableau 13 : Résumé de la toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	Estimation de la dose létale médiane (mg/kg/jour)	
		Mâles	Femelles
Souris	Orale	211	208
Rat	Orale	174	177
Chien	Orale	Les deux sexes > 100 mg/kg	
Singe	Nasogastrique	Les deux sexes > 100 mg/kg	
Rat	Intrapéritonéale	112	107

Les signes de toxicité chez les rongeurs incluaient : hypoactivité, léthargie, faiblesse des pattes, coma, tremblements, convulsions cloniques, salivation, toilettage médiocre et diminution de la prise de poids corporel.

La possibilité d'irritation avec une préparation intramusculaire aqueuse d'olanzapine a été évaluée dans une étude *in vitro* et deux études *in vivo* (chien et lapin). L'objectif de ces études était d'identifier les effets au site d'injection. De façon globale, ces analyses ont indiqué que des préparations d'olanzapine de 1,7 à 8,4 mg/mL dans un véhicule tartrate acide/lactose peuvent causer une légère irritation du muscle squelettique. Bien que le modèle *in vitro* a suggéré qu'une irritation modérée puisse se produire aux concentrations plus élevées à l'étude, les modèles *in vivo* ont indiqué un très faible potentiel ou un faible potentiel d'irritation.

Études de toxicité subchronique et chronique, études du pouvoir cancérogène et études de toxicité connexes :

Études de toxicité subchronique :

Des études sur l'administration du médicament pendant des périodes allant jusqu'à 3 mois ont été menées par voie orale chez la souris, le rat et le chien.

Études de toxicité chronique :

Des études sur l'administration du médicament pendant des périodes allant jusqu'à 1 an ont été menées par voie orale chez le rat et le chien.

Études du pouvoir cancérogène :

Le pouvoir cancérogène de l'olanzapine a été évalué dans des études chez le rat et la souris, à savoir chez des rats Fischer 344 et des souris CD-1. L'olanzapine a été administrée par voie orale aux souris à des doses de 3, 10 ou 20 mg/kg pendant 19 mois (mâles) ou 21 mois (femelles) au cours d'une première étude, et, dans une étude subséquente, à des doses de 0,5, 2 ou 8 mg/kg pendant 21 mois (mâles et femelles). Les rats ont reçu des doses orales de 0,25, 1, 2,5 ou 4 mg/kg (mâles) ou de 0,25, 1, 2,5, 4 ou 8 mg/kg (femelles) pendant 24 mois. Ces doses équivalent entre 2 et 70 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain (études chez la souris) ou entre 0,9 et 28 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain (études chez le rat). La dose maximale tolérée a été atteinte aussi bien dans les études chez la souris que chez le rat. Une augmentation de la mortalité a été observée chez la souris aux doses de 10 et de 20 mg/kg, et les doses $\geq 0,5$ mg/kg ont entraîné des diminutions du nombre de lymphocytes et de neutrophiles circulants. Chez les souris femelles traitées par olanzapine, il y avait une augmentation de l'incidence de tumeurs mammaires aux doses ≥ 2 mg/kg. Chez les rates traitées par 4 ou 8 mg/kg, on a observé une augmentation des tumeurs mammaires malignes, mais l'incidence globale des néoplasies mammaires est demeurée inchangée. On a démontré que les médicaments antipsychotiques, y compris l'olanzapine, haussaient de façon chronique les concentrations de prolactine chez les rongeurs. On a observé une augmentation des néoplasmes mammaires chez les rongeurs après l'administration chronique d'autres médicaments antipsychotiques, et on considère que cette hausse est facilitée par la prolactine. Le rôle de la prolactine dans le cancer du sein chez la femme n'a pas été défini de façon concluante, et il n'existe présentement aucune donnée épidémiologique indiquant une augmentation du risque de cancer du sein chez les humains utilisant des médicaments antipsychotiques.

Études sur la reproduction :

Des études de fécondité chez des rats mâles et femelles et des études de tératologie chez le rat et le lapin ont été effectuées par voie orale. La performance d'accouplement a été perturbée par l'administration de l'olanzapine en raison de la sédation des rats mâles recevant des doses supérieures à 18 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain, mais l'effet a régressé rapidement après l'interruption du traitement. Les cycles œstraux ont été perturbés, et les paramètres de la reproduction, modifiés, chez les rats ayant reçu des doses supérieures à 4 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain. Aucun effet indésirable n'a été observé sur le nombre de corps jaunes, les implantations, la viabilité et le poids des fœtus, ni sur la taille des portées et la survie, la croissance ou le développement des petits de parents ayant reçu jusqu'à 18 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain. Bien que le traitement n'ait pas perturbé le processus de reproduction chez les rates entre le moment de l'accouplement et la fécondation, cette observation n'exclut pas la possibilité d'une entrave au maintien de la grossesse aux doses élevées d'olanzapine. Les études de reproduction effectuées chez le rat et le lapin à des doses d'olanzapine 3,5 et 7 fois, respectivement, la dose quotidienne maximale chez l'humain (20 mg) n'ont révélé aucun effet nocif pour le fœtus. On a observé des effets toxiques chez les mères et sur le développement des petits (indiqués par un retard de croissance des fœtus et un léger retard de l'ossification à la naissance) et une augmentation du nombre de petits non viables aux doses les plus élevées (chez le rat, à 14 et à 63 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain, et, chez le lapin, à 28 et à 105 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain). Il n'y avait toutefois pas d'augmentation des malformations fœtales. Des diminutions passagères de l'activité des petits sont survenues à toutes les doses, mais on n'a

observé aucun effet sur le poids corporel, la croissance, l'accouplement, la fécondité ou les naissances vivantes chez les animaux de deuxième génération. L'olanzapine a traversé le placenta chez les fœtus et elle a été décelée dans le lait des rates à des concentrations jusqu'à 3 fois plus élevées que celles du plasma.

Études du pouvoir mutagène :

L'olanzapine ne s'est révélée ni mutagène ni clastogène dans une gamme complète de tests classiques qui incluait des tests de mutation bactérienne et des tests *in vitro* et *in vivo* chez des mammifères. Des témoins positifs appropriés ont été utilisés dans chaque test pour vérifier la sensibilité du test.

Indices hématologiques :

Dans les études menées avec l'olanzapine chez l'animal, les principales observations hématologiques ont été des cytopénies périphériques réversibles chez certains chiens ayant reçu de fortes doses d'olanzapine (24 à 30 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain), des diminutions du nombre de lymphocytes et de neutrophiles proportionnelles à la dose chez la souris et une lymphocytopenie secondaire à un mauvais état nutritionnel chez le rat. Quelques chiens traités par 24 à 30 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain ont développé une neutropénie réversible ou une anémie hémolytique réversible après 1 à 10 mois de traitement. Les effets sur les paramètres hématologiques dans chaque espèce visaient les cellules sanguines circulantes, et aucun signe de cytotoxicité médullaire n'a été observé dans les espèces étudiées.

RÉFÉRENCES

- 1) Baxter LR, Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM. 1989. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 46:243-250.
- 2) Beasley CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. 1996. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 14(2):111-123.
- 3) Beasley CM, Tran PV, Tollefson GD, Satterlee W, Crawford AM, Wharton I, Luttman C, Voegelé T. 1995. Long term efficacy and safety of olanzapine: a novel "atypical" antipsychotic agent [abstract]. In: American Psychiatric Association Meeting; 1995 May 20-25; Miami, FL.
- 4) Berk M, Ichim L, Brook S. 1999. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology* 14(6): 339-343.
- 5) Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore N, Tye NC, Seeman P, Wong DT. 1996. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 14(2): 87-96.
- 6) Bymaster FP, Perry KW, Hemrick-Luecke SK, Fuller RW. 1995. Neurochemical evidence for antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin, 1 -adrenergic and muscarinic receptors. *Psychopharmacology* 124:87-94.
- 7) Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW, Falcone JF, Eckols K, Truex LL, Foreman MM, Lucaites VL, Calligaro DO. 1999. Antagonism by olanzapine of dopamine D₁, serotonin₂, muscarinic, histamine H₁ and α_1 -adrenergic receptors *in vitro*. *Schizophrenia Res* 37:107-122.
- 8) Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2003. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 27(suppl 2):S1-S140.
- 9) Chiu JA, Franklin RB. Submitted March 1995. Measurement of olanzapine (LY170053) and two metabolites in rat plasma using reversed-phase HPLC with electrochemical detection. *J Pharm Biomed Anal*.
- 10) Dixon L, Weiden P, Delehanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A. 2000. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophren Bull* 26:903-912.
- 11) Greenhouse JB, Meyer MM. 1991. A note on randomization and selection bias in maintenance therapy clinical trials. *Psychopharmacol Bull* 27(3):225-229.

- 12) Greenhouse JB, Stangl D, Kupfer DJ, Prein RF. 1991. Methodologic issues in maintenance therapy clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 48:313-318.
- 13) Haro JM, Edgell ET, Frewer P, Alonso J, Jones PB. 2003. The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Study: baseline findings across country and treatment. *Acta Psychiatr Scand* 107 (Suppl. 416):7-15.
- 14) Ichikawa J, Meltzer HY. 1999. Valproate and carbamazepine increase prefrontal dopamine release by 5-HT_{1A} receptor activation. *Eur J Pharmacol* 380:R1-R3.
- 15) Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. 2001. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 62:92-100.
- 16) Li XM, Perry KW, Wong DT, Bymaster FP. 1998. Olanzapine increases *in vivo* dopamine and norepinephrine release in rat prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum. *Psychopharmacology* 136:153-161.
- 17) Meehan K, Wang H, David SR, Nisivoccia JR, Jones B, Beasley CM, Feldman PD, Mintzer JE, Beckett LM, Breier A. 2002. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: A double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 26(4):494-504.
- 18) Moore NA, Calligaro DO, Wong DT, Bymaster F, Tye NC. 1993. The pharmacology of olanzapine and other antipsychotic agents. *Curr Opin Invest Drugs* 2(4):281-293.
- 19) Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio P. 1996. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 37(1):68-73.
- 20) Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360: 225-35.
- 21) Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavireni S, Kondapavuluru PV. 2002. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 70:19-26.
- 22) Robertson GS, Fibiger HC. 1996. Effects of olanzapine on regional c-Fos expression in rat forebrain. *Neuropsychopharmacology* 14(2): 105-110.
- 23) Satterlee WG, Reams S, Burns P, Hamilton S, Tran P, Tollefson G. 1995. Olanzapine in elderly psychotic patients [abstract]. In: New Clinical Drug Evaluation Unit; 1995 June 2; Orlando, FL.

- 24) Schultz SK, Arndt S, Ho BC, Oliver SE, Andreasen NC. 1999. Impaired glucose tolerance and abnormal movements in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:640-642.
- 25) Stefanski R, Goldberg SR. 1997. Serotonin 5-HT₂ receptor antagonists: potential in the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs* 5:388-409.
- 26) Stockton ME, Rasmussen K. 1996. Olanzapine, a novel atypical antipsychotic, reverses d-amphetamine-induced inhibition of midbrain dopamine cell. *Psychopharmacology* 124:50-56.
- 27) Stockton MD, Rasmussen K. 1996. Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A9 and A10 dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology* 14(2):97-104.
- 28) Tohen M, Sanger TM, et al. For the Olanzapine HGEH Study Group. 1999. Olanzapine Versus Placebo in the Treatment of Acute Mania. *Am J Psychiatry* 156:702-709.
- 29) Tohen M, Jacobs TG, et. al. For the Olanzapine HGGW Study Group. 2000. Efficacy of Olanzapine in Acute Bipolar Mania - A Double-Blind, Placebo Controlled Study. *Arch Gen Psychiatry* 57:841-849.
- 30) Tohen M, Chengappa KNR, et al. 2002. Efficacy of Olanzapine in Combination with Valproate or lithium in the Treatment of Mania in Patients Partially Nonresponsive to Valproate or Lithium Monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 59:62-69.
- 31) Tohen M. 2002. Olanzapine Versus Divalproex in the Treatment of Acute Mania. *Am J Psychiatry* 159:1011-1017.
- 32) Tohen M., Goldberg JF et al. 2003. A 12-Week, Double-blind Comparison of Olanzapine vs. Haloperidol in the Treatment of Acute Mania. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1218-1226.
- 33) Tohen M., Greil W., Calabrese J.R., Sachs G.S., Yatham L.N., Oerlinghausen B.M., Koukopoulos A., Cassano G.B., Grunze H., Licht R.W., Dell'Osso L., Evans A.R., Risser R. 2005. Olanzapine Versus Lithium in the Maintenance Treatment of Bipolar Disorder: A 12-Month, Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Am J Psychiatry* 162: 1281-1290.
- 34) Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, Baker RW, Chou JC, Bowden CL. 2006. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Olanzapine as Maintenance Therapy in Patients with Bipolar I Disorder Responding to Acute Treatment With Olanzapine. *Am J Psychiatry* 163:247-256.
- 35) Tollefson GD. 1994. The next generation of antipsychotics [abstract]. In: XIXth Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress; 1994 June 27 - July 1; Washington, DC.

- 36) Tollefson GD. 1994. Olanzapine: a novel antipsychotic with a broad spectrum profile. *Neuropsychopharmacology* 10(3) Suppl Pt 1:805 S.
- 37) Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. 1998. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trials of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 55:250-258.
- 38) Tran PV, Beasley CM, Dellva MA, Nel J, Shoshani D, Dossenbach M, Tuynman-Qua HG, Haski RR, Ngo TK, Tollefson GD. 1995. Clinical efficacy and safety of increasing doses of olanzapine: a new “atypical” antipsychotic agent [abstract]. In: *New Clinical Drug Evaluation Unit Program*; 1995 May 31-June 3; Orlando, FL.
- 39) Wood AJ, Beasley C, Tollefson G, Tran P. 1994. Efficacy of olanzapine in the positive and negative symptoms of schizophrenia [abstract]. *European Neuropsychopharmacology* 4(3):224.
- 40) ZYPREXA[®], Eli Lilly Canada Inc., Product Monograph dated: Janvier 29, 2020, Control No. 232853.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Mylan-Olanzapine

Comprimés d'olanzapine

2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Mylan-Olanzapine et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements se rapportant à Mylan-Olanzapine. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez ces renseignements à proximité du médicament au cas où vous auriez besoin de les relire.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin vous a prescrit un médicament appelé Mylan-Olanzapine; celui-ci aide à calmer les symptômes qui vous dérangent. Mylan-Olanzapine peut aider à calmer les symptômes et à réduire le risque de rechute. Bien que Mylan-Olanzapine ne puisse guérir vos symptômes, un traitement continu peut aider à les maîtriser.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Mylan-Olanzapine est utilisé pour traiter les symptômes de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés ainsi que ceux du trouble bipolaire.

Votre médecin vous a peut-être prescrit Mylan-Olanzapine pour d'autres raisons. Si vous voulez savoir pour quelle raison il vous a prescrit Mylan-Olanzapine, demandez-lui.

Les effets de ce médicament :

Mylan-Olanzapine appartient à la classe thérapeutique des antipsychotiques. Mylan-Olanzapine est utilisé pour traiter les symptômes de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés ainsi que ceux du trouble bipolaire. La schizophrénie est caractérisée par des symptômes tels qu'hallucinations (perception de voix, bruits, choses, etc., alors qu'il n'y a rien à percevoir), idées délirantes, méfiance excessive, repli sur soi et absence d'émotion. Les personnes souffrant de schizophrénie peuvent également se sentir déprimés, anxieux ou tendus. Les signes et symptômes de la manie liée au trouble bipolaire incluent, entre autres, un sentiment d'invincibilité ou de grande puissance, une estime de soi exagérée, des pensées qui défilent, une fuite des idées, une réaction exagérée à ce que vous voyez ou entendez, une fausse interprétation des événements, un fonctionnement accéléré, un désir de parler très rapidement ou à voix très haute ou plus que d'habitude,

une réduction du besoin de sommeil, un manque de jugement.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas Mylan-Olanzapine si vous avez eu une réaction allergique à Mylan-Olanzapine ou aux ingrédients énumérés dans la section « Les ingrédients non médicinaux sont : » de ce dépliant. Les signes d'une réaction allergique peuvent comprendre : éruption cutanée, démangeaisons, essoufflement ou enflure du visage, des lèvres ou de la langue.

L'ingrédient médicinal est :

L'ingrédient actif que contiennent les comprimés Mylan-Olanzapine est l'olanzapine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les ingrédients non médicinaux incluent : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, crospovidone et stéarate de magnésium.

Les ingrédients de la pellicule d'enrobage (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg) incluent : lécithine, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc, dioxyde de titane et gomme xanthique.

Les ingrédients de la pellicule d'enrobage (15 mg) incluent : laque aluminium AD&C bleue N° 2, lécithine, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, talc, dioxyde de titane et gomme xanthique.

Les ingrédients de la pellicule d'enrobage (20 mg) incluent : laque aluminium AD&C rouge N° 40, laque aluminium AD&C jaune N° 6, laque aluminium AD&C bleue N° 2, hypromellose, oxyde de fer, lactose monohydraté, lécithine, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, polyéthylène glycol, talc, dioxyde de titane et gomme xanthique.

Les formes posologiques sont :

Les comprimés Mylan-Olanzapine sont disponibles aux concentrations suivantes : 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg.

Le comprimé de 2,5 mg est un comprimé pelliculé normal, convexe, rond, blanc portant l'inscription gravée 'OZ' sur '2.5' sur une face et 'G' sur l'autre.

Le comprimé de 5 mg est un comprimé pelliculé normal, convexe, rond, blanc portant l'inscription gravée 'OZ' sur '5' sur une face et 'G' sur l'autre.

Le comprimé de 7,5 mg est un comprimé pelliculé normal, convexe, rond, blanc portant l'inscription gravée 'OZ' sur '7.5' sur une face et 'G' sur l'autre.

Le comprimé de 10 mg est un comprimé pelliculé normal, convexe, rond, blanc portant l'inscription gravée 'OZ' sur '10' sur une face et 'G' sur l'autre.

Le comprimé de 15 mg est un comprimé pelliculé normal, convexe, bleu, en forme d'ellipse, portant l'inscription gravée 'OZ 15' sur une face et 'G' sur l'autre.

Le comprimé de 20 mg est un comprimé pelliculé normal, convexe, rose, en forme d'ellipse, portant l'inscription gravée 'OZ 20' sur une face et 'G' sur l'autre.

Toutes les concentrations des comprimés Mylan-Olanzapine sont disponibles en flacons de 30 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

Des études portant sur des médicaments appartenant à la même classe thérapeutique que Mylan-Olanzapine, y compris l'olanzapine, ont révélé que leur utilisation chez les personnes âgées ayant une démence était associée à un taux accru de décès. L'emploi de Mylan-Olanzapine n'est donc pas indiqué chez les patients âgés ayant une démence.

Avant de commencer à prendre Mylan-Olanzapine et afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles, vous devez avertir votre médecin si :

- vous être enceinte ou planifiez de l'être;
- vous allaitez ou planifiez d'allaiter;
- vous avez eu une réaction allergique à un médicament que vous auriez déjà pris pour traiter votre maladie actuelle;
- vous avez le diabète ou des antécédents familiaux de diabète;
- vous avez des antécédents de problèmes avec la façon dont votre cœur bat ou vous avez un problème cardiaque;
- vous avez des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'hypertension;
- vous présentez des facteurs de risque de formation de caillots sanguins, y compris les facteurs suivants : antécédents familiaux de formation de caillots sanguins, âge de plus de 65 ans, tabagisme, obésité, chirurgie majeure récente (comme une arthroplastie de la hanche ou du genou), immobilité en raison d'un voyage en avion ou pour une autre raison, prise de contraceptifs oraux (« la pilule »);
- vous fumez;
- vous avez déjà perdu connaissance ou avez eu des crises convulsives;
- vous prenez d'autres médicaments (vendus avec ou sans ordonnance);
- vous buvez de l'alcool ou prenez des drogues;
- vous faites des exercices physiques intenses ou vous travaillez dans un endroit ensoleillé ou chaud;
- vous avez déjà eu un problème de foie, une hépatite ou un jaunissement des yeux ou de la peau (une jaunisse);
- vous avez un problème de prostate;
- vous avez un blocage intestinal (iléus paralytique);
- vous avez une tension élevée dans l'œil (glaucome);

- vous souffrez d'une intolérance au lactose, car les comprimés Mylan-Olanzapine contiennent du lactose.

Il est important pour votre médecin de connaître ces renseignements avant qu'il vous prescrive un médicament et en détermine la posologie.

Effets sur les nouveau-nés :

Dans certains cas, les poupons nés de mères traitées par olanzapine durant la grossesse ont présenté des symptômes graves qui ont nécessité leur hospitalisation. Les symptômes peuvent parfois se résorber spontanément. Rendez-vous immédiatement à l'urgence si votre nouveau-né a de la difficulté à respirer, s'il est trop somnolent, s'il présente des raideurs musculaires ou un manque de tonus musculaire (comme une poupée de chiffon), s'il a des tremblements ou des troubles de l'alimentation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vous devez avertir tous les médecins, dentistes et pharmaciens consultés que vous prenez Mylan-Olanzapine.

Avertissez votre médecin ou pharmacien que vous prenez Mylan-Olanzapine avant de commencer à prendre un autre médicament.

La prise simultanée de Mylan-Olanzapine et des médicaments suivants peut causer de la somnolence :

- médicaments pour traiter l'anxiété ou pour vous aider à dormir
- médicaments pour traiter la dépression

Les effets de l'alcool peuvent être intensifiés pendant la prise de Mylan-Olanzapine. On recommande donc DE NE PAS boire d'alcool pendant le traitement par Mylan-Olanzapine.

Vous devez parler à votre médecin si vous prenez de la fluvoxamine (antidépresseur), du kétoconazole (antifongique), ou de la ciprofloxacine (antibiotique), étant donné que ces médicaments peuvent augmenter les concentrations d'olanzapine dans votre sang.

Vous devez aussi avertir votre médecin si vous prenez de la carbamazépine, étant donné qu'elle pourrait réduire les concentrations de Mylan-Olanzapine dans votre sang et en diminuer ainsi l'efficacité.

Si vous prenez Mylan-Olanzapine ne prenez d'autres médicaments que si votre médecin vous dit que vous pouvez le faire. NE DONNEZ PAS Mylan-Olanzapine à personne d'autre. C'est pour vous et votre état que le médecin l'a prescrit.

BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Le plus important par rapport au traitement par Mylan-Olanzapine est de prendre votre médicament comme votre médecin vous l'a prescrit – la bonne dose, à tous les jours. Votre médecin a décidé de la meilleure posologie pour vous en fonction de vos besoins et de votre situation particulière. Votre médecin peut augmenter ou diminuer la dose selon l'effet obtenu.

Bien que Mylan-Olanzapine ne puisse guérir votre maladie, il peut en soulager les symptômes. Si vos symptômes diminuent ou disparaissent, c'est sans doute parce que votre traitement est efficace. Des études ont démontré qu'après avoir arrêté le traitement, environ 2 patients sur 3 ont une rechute, soit plus du double des rechutes qui surviennent chez les patients qui continuent leur traitement. D'où l'importance de continuer à prendre Mylan-Olanzapine, même si les symptômes ont diminué ou disparu. Le traitement par Mylan-Olanzapine doit donc être poursuivi aussi longtemps que vous et votre médecin croyez qu'il est efficace.

Instructions pour manipulation appropriée

Les comprimés Mylan-Olanzapine doivent être avalés entiers, avec un verre d'eau. On peut prendre les comprimés Mylan-Olanzapine avec ou sans aliments.

Overdose:

En cas de surdose, communiquez avec votre médecin, l'urgence du centre hospitalier ou votre centre antipoison régional même s'il n'y a pas de symptômes.

Montrez au professionnel de la santé votre flacon de comprimés, même si vous n'avez pas de malaise ni de signes d'intoxication. Les signes les plus courants d'une surdose de Mylan-Olanzapine sont la somnolence et les troubles de l'élocution.

Dose oubliée :

La dose prescrite doit être prise à la même heure chaque jour. Si vous oubliez de prendre votre dose pendant quelques heures, prenez-la quand même. Et si presque toute la journée est passée, attendez le lendemain pour prendre votre dose à l'heure habituelle et essayez de ne plus sauter de jour. **Ne doublez pas votre dose.**

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme d'autres médicaments, Mylan-Olanzapine peut entraîner des effets indésirables. Ces effets secondaires seront probablement légers et temporaires. Cependant, certains peuvent être plus graves et nécessiter une intervention médicale. Un grand nombre d'effets indésirables sont liés à la dose; il est donc important de ne pas dépasser la dose prescrite. Les effets indésirables les plus courants de Mylan-Olanzapine sont :

- somnolence

- prise de poids
- étourdissements
- augmentation de l'appétit
- rétention d'eau
- constipation
- sécheresse de la bouche
- difficulté à rester immobile (acathésie)
- chute de la tension artérielle lorsqu'on passe en position debout

Des cas de bégaiement (parole hésitante) et d'augmentation de la salivation (ptyalisme) ont été signalés à de rares occasions. Avertissez votre médecin en cas d'apparition de tout symptôme qui vous inquiète, même si ce symptôme ne vous semble pas être dû au médicament ou n'apparaît pas dans la liste ci-dessus.

En raison du risque de somnolence lié à la prise de ce médicament, vous devez éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que vous sachiez comment Mylan-Olanzapine vous affecte. Certaines personnes ressentent des étourdissements en début de traitement, surtout lorsqu'ils se lèvent d'une position couchée ou assise. Cet effet disparaît habituellement après quelques jours.

Employés à long terme chez les femmes, les médicaments de ce type peuvent causer une sécrétion de lait ou une irrégularité des menstruations. Dans de rares cas, après l'emploi prolongée chez les hommes, ce type de médicament a été associé à un développement des seins (glandes mammaires) Des résultats anormaux des tests de la fonction du foie ont également été signalés à l'occasion.

Votre médecin doit mesurer votre poids avant que vous ne commenciez le traitement par Mylan-Olanzapine, puis le vérifier de nouveau tout au long de votre traitement.

Votre médecin doit également réaliser une analyse sanguine avant que vous ne commenciez le traitement par Mylan-Olanzapine, afin de mesurer votre glycémie et votre nombre de leucocytes (les globules blancs qui luttent contre l'infection). Votre médecin devra réaliser des analyses sanguines régulièrement pendant toute la durée de votre traitement.

Si vous présentez des taux élevés de prolactine (mesurés lors de l'analyse sanguine) et un trouble appelé hypogonadisme, vous pourriez présenter un risque accru de fracture attribuable à l'ostéoporose, que vous soyez un homme ou une femme.

Ne soyez pas alarmé par cette liste d'effets indésirables possibles. Il est fort possible que vous n'en ressentiez aucun. Si certains de ces effets indésirables se manifestent, ils sont généralement temporaires et d'intensité légère.

Le tableau ci-dessous tient compte des données issues des essais cliniques contrôlés par placebo et des données recueillies après commercialisation.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / Effet	Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et chercher l'attention médicale d'urgence immédiatement
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
Fréquent			
Apparition ou aggravation de la constipation		✓	
Peu fréquent			
Pouls lent ¹		✓	
Rare			
Inflammation du foie [symptômes de fièvre, jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, faiblesse, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons] ²		✓*	
Faible nombre de globules blancs dans le sang [symptômes d'infection, tels que rhume, symptômes pseudo-grippaux, fièvre, mal de gorge, ainsi que faiblesse ou malaise général] ²		✓	
Éruption cutanée ² (voir aussi Réaction allergique ci-dessous)	✓		
Crises convulsives [i.e. perte de connaissance avec tremblement incontrôlable] ²			✓*
Très rare			
Réaction allergique [symptômes, y compris d'éruption cutanée, urticaire, enflure, difficulté à respirer] ²			✓*
Avoir facilement des contusions (des bleus), saignement excessif ²		✓	
Forte fièvre, rigidité musculaire, pouls rapide, transpiration excessive, pouls irrégulier ^{1,2}			✓*
Soif et faim excessives, miction fréquente ^{1,2}		✓	
Secousses musculaires ou mouvements anormaux du visage		✓*	

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / Effet	Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et chercher l'attention médicale d'urgence immédiatement
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
ou de la langue ²			
Caillots sanguins : enflure, douleur et rougeur dans un bras ou une jambe et possible chaleur au toucher. Vous pourriez présenter soudainement une douleur à la poitrine, une difficulté à respirer et des palpitations cardiaques ² .		✓	
Inflammation du pancréas [symptômes de douleur abdominale intense, fièvre, nausées, vomissements] ²			✓
Érection prolongée (plus de 4 heures) et douloureuse du pénis ²			✓
Faiblesse soudaine ou engourdissement du visage, des bras ou des jambes et troubles de la parole ou de la vue ³			✓*
Urines très foncées (couleur de thé), sensibilité ou douleur musculaire ²			✓
Réactions cutanées graves (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [syndrome DRESS]) : éruption cutanée ou rougeur qui évoluent vers une éruption cutanée diffuse se caractérisant par des ampoules, une peau qui pèle, une enflure des ganglions lymphatiques et de la fièvre			✓

¹ Provient de la base de données des essais cliniques.

² Provient des réactions indésirables signalées après commercialisation.

³ Provient des données issues des essais cliniques contrôlés par placebo menés chez des personnes âgées ayant une psychose liée à une démence.

* Si vous croyez ressentir ces effets indésirables, il est important de consulter immédiatement votre médecin.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Mylan-Olanzapine, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Dernière révision : mars 19, 2020



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les comprimés Mylan-Olanzapine entre 15°C et 30°, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Tous les médicaments doivent être gardés hors de la portée des enfants. Conservez Mylan-Olanzapine dans son contenant d'origine à la température ambiante dans un endroit sec et à l'abri de la lumière directe. La date de péremption pour ce médicament est indiquée sur l'étiquette du contenant. N'utilisez plus le médicament après cette date. Si vous cessez de prendre Mylan-Olanzapine soit sur ordre de votre médecin ou parce la date de péremption a passé, veuillez retourner tout ce qui reste de votre médicament à votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Mylan-Olanzapine, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada, ou en téléphonant le 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8z 2 S6.