

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Teva-Olanzapine
Comprimés d'olanzapine

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

Antipsychotique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 10 septembre 2020

N° de contrôle de la présentation : 239722

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	33
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	35
SURDOSAGE.....	37
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	38
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	40
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	41
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	43
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	43
ESSAIS CLINIQUES	44
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	58
TOXICOLOGIE.....	61
RÉFÉRENCES.....	66
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	70

Pr Teva-Olanzapine
Comprimés d'olanzapine
Comprimés de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux*
Orale	Comprimés de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg	Cellulose microcristalline silicifiée crospovidone, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. <i>L'enrobage couleur contient certains ou la totalité des ingrédients suivants : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, hypromellose, macrogol, oxyde de fer rouge, polydextrose, polysorbate et triacétate de glycérol.</i>

*Pour connaître la liste complète, consultez la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes :

Schizophrénie et troubles apparentés

Teva-Olanzapine (olanzapine) est indiqué pour le traitement de courte durée et le traitement d'entretien de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés. Dans les essais cliniques contrôlés, l'olanzapine s'est révélée efficace pour traiter les symptômes positifs et négatifs.

Chez les patients ayant présenté une réponse initiale au médicament, l'amélioration clinique des symptômes produite par l'administration continue d'olanzapine pendant un an s'est maintenue tout au long du traitement.

Trouble bipolaire

Teva-Olanzapine (olanzapine) est indiqué pour le traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire I. L'olanzapine peut être administrée seule ou en association avec d'autres agents d'utilisation courante dans le traitement du trouble bipolaire aigu (p. ex. lithium ou divalproex sodique).

L'efficacité de l'olanzapine administrée seule dans le traitement d'entretien des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire chez les patients ayant précédemment répondu à un traitement de courte durée a été vérifiée dans deux essais d'une durée de un an évaluant le délai écoulé avant une rechute (voir Partie II : ESSAIS CLINIQUES).

Tout médecin qui choisit d'employer Teva-Olanzapine (olanzapine) pendant une période prolongée doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez son patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Teva-Olanzapine n'est pas indiqué chez les personnes âgées atteintes de démence. Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** ainsi que l'encadré **Mises en garde et précautions importantes** et la section **Populations particulières**. Tout praticien qui administre Teva-Olanzapine à une personne âgée doit faire preuve de prudence. Voir les sections **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de l'olanzapine n'ayant pas été établies dans cette population, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé chez ces patients. Voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Enfants (< 18 ans)** et **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Autres essais cliniques**, **Effets indésirables observés chez les adolescents (de 13 à 17 ans)**.

CONTRE-INDICATIONS

Teva-Olanzapine (olanzapine) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à ce médicament ou aux excipients contenus dans la préparation. Pour en connaître la liste complète, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Augmentation de la mortalité chez les patients âgés atteints de démence

L'administration d'un antipsychotique atypique aux patients âgés qui souffrent de démence est associée à un risque de décès plus élevé que l'administration d'un placebo. En effet, l'analyse de treize essais contrôlés par placebo d'une durée modale de 10 semaines menés avec divers antipsychotiques atypiques indique que le taux de mortalité est en moyenne 1,6 fois plus élevé chez les patients ayant reçu l'agent actif que chez les patients ayant reçu le placebo. Bien que d'étiologies variées, il semble que la plupart des décès étaient d'origine cardiovasculaire (p. ex. insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex. pneumonie). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et Emploi chez les patients âgés atteints de démence.

Généralités

Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un syndrome complexe potentiellement mortel qui a été associé aux agents antipsychotiques, y compris à l'olanzapine.

Les manifestations cliniques en sont l'hyperpyrexie, la rigidité musculaire, une altération de la conscience et des signes d'instabilité du système nerveux autonome (pouls irrégulier ou tension artérielle instable, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). À ces signes peuvent s'ajouter une élévation de la CPK, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

Il est important, lors de l'établissement du diagnostic, d'identifier les cas où le tableau clinique comprend une maladie grave (p. ex. pneumonie, infection générale, etc.), et des signes et symptômes extrapyramidaux non traités ou pour lesquels le traitement est inapproprié. Les autres considérations importantes dans le diagnostic différentiel comprennent la toxicité anticholinergique centrale, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et une atteinte primaire du système nerveux central.

Le traitement du SMN comprend 1) l'interruption immédiate de tout agent antipsychotique, y compris Teva-Olanzapine et les autres médicaments non essentiels au traitement, 2) un traitement symptomatique et une surveillance intensifs de l'état médical et 3) le traitement de tout trouble médical grave concomitant pour lequel il existe un traitement spécifique. Il n'existe aucun consensus général au sujet d'un traitement pharmacologique spécifique pour le SMN non compliqué.

La reprise potentielle du traitement antipsychotique chez un patient qui s'est rétabli d'un SMN requiert beaucoup de prudence. En effet, des cas de récurrence du SMN ayant été signalés, le patient doit être surveillé de près.

Gain pondéral

L'olanzapine a été associée à un gain pondéral durant les essais cliniques. Significatif sur le plan clinique, ce gain a été observé chez des patients présentant toute la gamme des IMC initiaux (voir EFFETS INDÉSIRABLES, *Autres effets indésirables observés avec l'olanzapine orale durant les études sur l'une ou l'autre des indications – Variation du poids*). L'examen des données groupées de patients traités par l'olanzapine à des doses allant de 5 à 20 mg par jour révèle que la prise de poids a tendance à se stabiliser après 6 à 8 mois de traitement, pour s'établir à 5,4 kg en moyenne. La variation moyenne du poids des patients souffrant de schizophrénie était semblable à la variation observée chez les patients atteints de manie liée au trouble bipolaire. Une analyse rétrospective portant sur 573 patients ayant reçu de l'olanzapine pendant des périodes allant jusqu'à 3 ans montre que la dose ne constitue pas un facteur significatif permettant de prédire à long terme les variations de poids plus marquées.

L'ampleur du gain pondéral comme tel et la proportion de patients sous olanzapine ayant présenté un gain pondéral cliniquement significatif étaient tous deux plus importants dans les études de longue durée (au moins 48 semaines) que dans les études de courte durée. Le pourcentage de patients accusant un gain pondéral ≥ 25 % de leur poids initial après une exposition prolongée à l'olanzapine est relativement élevé (≥ 10 %).

Thermorégulation

Les agents antipsychotiques sont reconnus pour perturber la capacité de l'organisme à réduire sa température centrale. Il faut donc faire preuve de prudence si l'on prescrit Teva-Olanzapine à un patient appelé à être exposé à des circonstances pouvant contribuer à une élévation de la température centrale, p. ex. un exercice intense, l'exposition à une chaleur extrême, un traitement concomitant par des médicaments dotés d'une activité anticholinergique, ou encore à un patient sujet à la déshydratation.

Effet potentiel sur les facultés motrices et cognitives

Étant donné que Teva-Olanzapine peut causer de la somnolence, il faut avertir les patients de ne pas utiliser d'appareils dangereux, y compris les véhicules motorisés, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que Teva-Olanzapine ne nuit pas à leurs facultés.

Chutes

Teva-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 mutagénèse

Pour connaître les résultats des études chez les animaux, voir TOXICOLOGIE dans la Partie II.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension et syncope

Comme tous les autres médicaments dotés d'une forte activité antagoniste à l'endroit des récepteurs α_1 -adrénergiques, Teva-Olanzapine peut provoquer une hypotension orthostatique, de la tachycardie, des étourdissements, et, parfois, une syncope, en particulier au début du traitement. L'examen d'une base de données d'essais cliniques révèle que sur 2500 patients ayant reçu de l'olanzapine par voie orale, 15 ont été victimes de syncope, ce qui représente une incidence de 0,6 %. Il est possible de réduire le risque d'hypotension orthostatique et de syncope en commençant le traitement par l'administration d'une dose de 5 mg *qd* (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). En cas d'hypotension, augmenter la dose plus graduellement, jusqu'à obtention de la valeur désirée.

Il faut être particulièrement prudent si l'on administre Teva-Olanzapine à un patient atteint d'une maladie cardiovasculaire (antécédents d'infarctus du myocarde ou d'ischémie myocardique, insuffisance cardiaque ou trouble de la conduction), de maladie vasculaire cérébrale ou d'un trouble prédisposant à l'hypotension (déshydratation, hypovolémie, prise d'antihypertenseurs).

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris d'embolie pulmonaire mortelle, ont été associés temporellement aux antipsychotiques, dont l'olanzapine, dans des comptes rendus de cas ainsi que dans des études observationnelles. On recommande donc, avant de prescrire de Teva-Olanzapine, d'identifier tous les facteurs de risque potentiels de thromboembolie veineuse et de prendre des mesures préventives, en particulier du fait que de tels facteurs sont souvent présents chez les patients souffrant de schizophrénie. De très rares cas de TEV ont été signalés, durant la période de pharmacovigilance, chez des patients traités par l'olanzapine.

Intervalle QT

Peu de cas de prolongation cliniquement significative de l'intervalle QTc (intervalle corrigé selon la formule de Fridericia $[QTcF] \geq 500$ ms à n'importe quel instant après le début du traitement chez les patients présentant un QTcF < 500 ms initialement) ont été observés chez les patients traités par l'olanzapine dans les essais cliniques (0,1 % à 1 %), et aucune différence significative eu égard aux événements cardiaques associés n'a observée par rapport aux patients sous placebo. Cependant, comme dans le cas des autres antipsychotiques, il faut faire preuve de prudence si l'on prescrit de l'olanzapine en concomitance avec des agents connus pour augmenter l'intervalle QTc, en particulier chez les personnes âgées et les patients présentant un syndrome du QT long congénital ou souffrant d'insuffisance cardiaque, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament).

Mort cardiaque :

Dans une étude d'observation rétrospective, l'augmentation, dose-dépendante, du risque de mort cardiaque subite présumée observée chez les patients traités par un antipsychotique atypique (dont l'olanzapine) ou par un antipsychotique typique était semblable à celle observée chez les patients ne prenant pas d'antipsychotiques (risque près de deux fois plus élevé que dans le cas des non-utilisateurs). Très peu de comptes rendus de pharmacovigilance sur l'olanzapine font état de cas de mort cardiaque subite.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie

Comme dans le cas d'autres antipsychotiques, de rares cas d'exacerbation d'un diabète préexistant et d'hyperglycémie ont été signalés ; de même, de très rares cas d'acidocétose diabétique et de coma diabétique (dont certains mortels) ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'olanzapine, y compris chez quelques sujets qui n'avaient pas d'antécédents d'hyperglycémie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament). Dans certains cas, une hausse de poids avait été rapportée, ce qui peut constituer un facteur de prédisposition. La glycémie et le poids du patient devraient être mesurés avant le début du traitement, puis périodiquement par la suite.

Au cours des essais cliniques (dont certains ont duré jusqu'à 52 semaines), l'olanzapine a été associée à une variation moyenne de la glycémie plus importante que ne l'a été le placebo. Des variations cliniquement significatives de la glycémie à jeun ont été observées en cours de traitement autant chez des patients qui présentaient un trouble de la régulation du glucose au départ que chez des patients qui n'en présentaient pas (voir EFFETS INDÉSIRABLES, *Autres effets cliniques observés avec l'olanzapine orale durant les études cliniques sur l'une ou l'autre de toutes les indications – Variations de la glycémie*).

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 sucré accompagnant la schizophrénie et l'incidence croissante de diabète sucré dans la population générale. Compte tenu de ces facteurs de confusion, la relation entre les antipsychotiques atypiques et l'apparition de réactions indésirables hyperglycémiques n'est pas complètement élucidée. Si l'on en croit les résultats d'une étude épidémiologique toutefois, le risque que pareils effets surviennent serait plus élevé lors d'un traitement par un antipsychotique atypique, mais il n'existe aucune estimation fiable du risque réel.

L'administration d'un antipsychotique atypique doit toujours s'accompagner d'une surveillance des signes d'hyperglycémie, notamment de polydipsie, de polyurie, de polyphagie et de faiblesse. L'apparition de tels signes chez un patient sous antipsychotiques atypiques commande une mesure de la glycémie à jeun. Dans certains cas, l'interruption du traitement a entraîné la disparition de l'hyperglycémie, mais certains patients ont quand même dû poursuivre le traitement antidiabétique, malgré l'abandon de l'agent incriminé. La glycémie à jeun des patients qui présentent des facteurs de risque de diabète sucré (p. ex. obésité, antécédents familiaux de diabète) doit être déterminée avant le début du traitement, puis périodiquement par la suite. Si le diagnostic de diabète sucré est confirmé, le patient qui commence à prendre des antipsychotiques

atypiques doit faire vérifier sa glycémie régulièrement, afin de dépister toute aggravation du déséquilibre glycémique.

Hyperprolactinémie

Comme les autres médicaments qui bloquent les récepteurs dopaminergiques D₂ ou les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂, Teva-Olanzapine peut faire augmenter les taux de prolactine. Les hausses associées à l'administration d'olanzapine sont généralement faibles et peuvent s'atténuer durant la poursuite du traitement.

Étant donné que les cultures tissulaires *in vitro* montrent qu'environ un tiers des cancers du sein sont dépendants de la prolactine chez l'espèce humaine, Teva-Olanzapine ne doit être administré aux femmes ayant un diagnostic de cancer du sein que si les avantages l'emportent sur les risques possibles. Il faut également user de prudence si l'on envisage d'utiliser Teva-Olanzapine chez un patient qui est atteint d'une tumeur de l'hypophyse. Les manifestations possibles d'une hyperprolactinémie sont l'aménorrhée, la galactorrhée et la ménorragie.

L'administration d'olanzapine, comme on l'observe fréquemment avec les composés qui stimulent la libération de prolactine, entraîne une augmentation de l'incidence de néoplasmes mammaires chez le rat et la souris. Toutefois, les différences physiologiques entre le rat et l'être humain concernant la prolactine sont telles, que la signification clinique de ces observations demeure incertaine. 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, si elle est associée à l'hypogonadisme, peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse chez la femme comme chez l'homme.

Lipides

Une hausse de la lipidémie a été observée chez les patients ayant reçu de l'olanzapine dans le cadre des études cliniques contrôlées par placebo. Des variations cliniquement significatives de la lipidémie à jeun ont été observées en cours de traitement chez des patients qui présentaient ou non des signes de dyslipidémie au départ (voir EFFETS INDÉSIRABLES, *Autres effets cliniques observés avec l'olanzapine orale durant les études cliniques sur l'une ou l'autre de toutes les indications – Lipides*). Une surveillance clinique appropriée est recommandée, qui comprend l'évaluation initiale et le suivi de la lipidémie.

Appareil digestif

Effet antiémétique

Étant donné qu'elle possède des propriétés antidopaminergiques, l'olanzapine peut exercer un effet antiémétique, réaction susceptible de masquer les signes d'intoxication due au surdosage d'autres médicaments ou de voiler les symptômes de maladies telles que tumeur cérébrale ou obstruction intestinale.

Appareil génito-urinaire

Priapisme

De rares cas de priapisme ont été signalés avec l'emploi des antipsychotiques, comme l'olanzapine. Également associée à d'autres psychotropes, cette réaction indésirable, dont le mécanisme d'action le plus probable est une réduction relative du tonus sympathique, ne semblait pas être liée à la dose et ne présentait pas de corrélation avec la durée du traitement.

Rétention urinaire

Teva-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 l'olanzapine; dans certains cas, un cathétérisme était nécessaire. Teva-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). Teva-Olanzapine doit également être prescrit avec prudence chez les patients prenant des anticholinergiques, car ils peuvent nuire à la miction.

Hématologie

Indices hématologiques

Aucune des données recueillies au cours des essais cliniques ne laisse supposer que l'administration d'olanzapine par voie orale puisse entraver la fonction médullaire, même chez les patients présentant des antécédents de neutropénie ou de leucopénie associées à la clozapine. Dans 5,7 % des cas, l'administration d'olanzapine a été associée à une hausse du nombre d'éosinophiles, mais ce taux d'éosinophiles supérieur à la normale était surtout passager et n'a été associé à aucun symptôme ni phénomène allergique identifiable ou variation des autres paramètres hématologiques. De rares cas de leucopénie ont également été signalés. En cas d'infection symptomatique, envisager d'effectuer un décompte des globules blancs ainsi qu'une formule leucocytaire.

Des cas de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose ayant été signalés chez des patients faisant usage d'antipsychotiques, on recommande qu'un hémogramme soit effectué avant le début du traitement ainsi que périodiquement par la suite chez tous les patients devant prendre Teva-Olanzapine.

Fonction hépatique

Élévation des aminotransférases

Au cours des essais cliniques menés avant la commercialisation, l'administration d'olanzapine par voie orale a été associée à une hausse des aminotransférases hépatiques, à l'ALT (SGPT) surtout. D'après l'examen d'une base de données d'essais cliniques comprenant 2280 patients dont les taux d'ALT (SGPT) étaient ≤ 60 UI/L avant l'administration d'olanzapine, l'ALT (SGPT) a grimpé au-dessus de 120 UI/L chez 5,9 % des sujets (134/2280), au-dessus 200 UI/L chez 1,9 % (44/2280) d'entre eux et au-dessus de 400 UI/L chez 0,2 % (5/2280). Aucun patient n'a subi de hausse dépassant les 700 UI/L. Aucun des patients chez qui l'olanzapine a provoqué une hausse des aminotransférases n'a présenté de symptômes cliniques associés à une

insuffisance hépatique. La majorité des cas d'élévation des aminotransférases ont été observés durant les six premières semaines du traitement. La plupart se sont révélés passagers (66 %) lors de la poursuite du traitement ou ont chuté (11 %) lors du dernier dosage effectué. Parmi les 134 patients chez qui l'administration d'olanzapine a entraîné une hausse des enzymes hépatiques supérieure à 120 UI/L, 20 sujets ont interrompu le traitement (6 en raison de troubles hépatiques et 14 pour d'autres motifs) alors que l'ALT (SGPT) continuait à augmenter. Aucun des 38 patients dont les taux initiaux d'ALT (SGPT) étaient supérieurs à 90 UI/L n'a présenté de hausse dépassant 400 UI/L.

De rares cas d'hépatite ont été signalés après la commercialisation du produit. De très rares cas de lésions hépatiques cholestatiques ou mixtes ont également été signalés après la commercialisation, de même que des cas d'insuffisance hépatique dont certains ont entraîné le décès (voir Effets indésirables observés après la commercialisation).

Certaines précautions doivent être observées si l'on administre Teva-Olanzapine chez un patient qui présente un trouble hépatique préexistant, qui reçoit déjà un médicament potentiellement hépatotoxique ou qui présente des signes ou symptômes d'insuffisance hépatique liés au traitement.

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

Neurologie

Dyskinésie tardive

Syndrome constitué de mouvements dyskinétiques involontaires potentiellement irréversibles, la dyskinésie tardive (DT) est une manifestation associée à l'usage de médicaments antipsychotiques. La dyskinésie tardive est plus fréquente chez les sujets âgés, mais elle peut survenir à tout âge. On ignore si le risque de DT est le même quel que soit le médicament antipsychotique employé, mais lors d'essais à double insu portant sur la prolongation d'un traitement d'entretien de longue durée (894 patients sous olanzapine ; durée médiane du traitement : 237 jours), l'incidence de DT associée à l'olanzapine était significativement moins élevée que celle associée à l'halopéridol. Comme en témoignent l'examen des effets indésirables signalés ou l'échelle de mesure des mouvements involontaires anormaux (*Abnormal Involuntary Movement* ou AIMS), aucun cas de DT n'a été observé chez les patients recevant de l'olanzapine lors d'essais à double insu portant sur la prolongation d'un traitement d'entretien monothérapeutique de longue durée du trouble bipolaire (567 patients sous olanzapine pendant 1 an au maximum). Seuls de très rares cas de DT ont été signalés ($\leq 0,0025$ %) dans les études de pharmacovigilance menées après la commercialisation du produit.

On pense que le risque d'apparition de dyskinésie tardive et le risque d'irréversibilité de cette complication augmentent avec la durée du traitement et la dose cumulative de médicaments

antipsychotiques administrés. Toutefois, bien que cela soit moins fréquent, ce syndrome peut apparaître même après l'administration de faibles doses pendant une période relativement brève. Il n'existe actuellement aucun traitement connu pour les cas de DT établis. Le syndrome peut rétrocéder partiellement ou complètement après interruption du traitement, mais comme tels, les antipsychotiques peuvent supprimer les signes et symptômes de dyskinésie tardive, masquant ainsi le syndrome sous-jacent.

Compte tenu de ces observations, Teva-Olanzapine doit être prescrit de telle manière que le risque de dyskinésie tardive soit le plus faible possible. En outre, comme tout autre antipsychotique, Teva-Olanzapine doit être réservé aux patients qui semblent en retirer des bienfaits considérables. Dans ce cas, le médecin doit utiliser la plus faible dose faisant preuve d'efficacité, dose qu'il administrera le moins longtemps possible tout en réévaluant périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement.

Toute symptomatologie de dyskinésie tardive survenant durant l'administration de Teva-Olanzapine doit faire envisager d'interrompre le traitement. Toutefois, malgré la présence de ce syndrome, certains patients peuvent quand même tirer avantage de la poursuite du traitement par Teva-Olanzapine.

Convulsions

On sait que les neuroleptiques classiques abaissent le seuil de convulsions. Or si des convulsions ont été observées chez un faible nombre de patients traités par l'olanzapine dans les essais cliniques (22 sujets sur 2500, soit 0,9 %), plusieurs d'entre eux présentaient des facteurs de confusion susceptibles d'avoir contribué à l'apparition de telles crises. L'olanzapine doit être administrée avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de convulsions ou de troubles associés à de tels symptômes, ou encore chez les patients dont le seuil convulsif est abaissé.

Psychiatrie

Suicide

La psychose comportant un risque inhérent de suicide ou de tentative de suicide, tout patient fortement exposé à ce risque doit faire l'objet d'une surveillance étroite et recevoir un traitement clinique approprié pendant la prise de TEVA-OLANZAPINE.

Fonction rénale

Acide urique

L'examen de la base de données provenant des essais cliniques menés avant la commercialisation révèle que l'administration de l'olanzapine par voie orale a entraîné une légère augmentation des taux d'acide urique chez certains patients. Toutefois, un seul cas de goutte due au traitement a été observé chez un patient ayant reçu cet agent, patient chez qui la concentration initiale d'acide urique était au moins aussi élevée que la concentration mesurée çà et là en cours de traitement.

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.

Populations particulières

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Il faut donc recommander aux patientes d'informer leur médecin si elles deviennent enceintes ou souhaitent le devenir pendant le traitement par Teva-Olanzapine. Du reste, étant donné les antécédents limités concernant l'emploi de l'olanzapine chez les femmes enceintes, ce médicament ne devrait être administré pendant la grossesse que si les avantages possibles justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Effets non tératogènes

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (Teva-Olanzapine compris) durant le troisième trimestre de la grossesse courent le risque d'éprouver des symptômes extrapyramidaux et(ou) des symptômes de sevrage une fois nés. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles de l'alimentation ont été signalés chez de tels nouveau-nés. La gravité de ces complications était variable. En effet, si dans certains cas les symptômes étaient spontanément résolutifs, dans d'autres, les nouveau-nés ont dû recevoir un traitement de soutien dans une unité de soins intensifs et être hospitalisés pendant une période prolongée.

Teva-Olanzapine ne doit pas être utilisé durant la grossesse si les bienfaits prévus pour la mère ne dépassent pas largement les risques pour le fœtus.

Travail et accouchement

L'olanzapine n'a pas perturbé la parturition chez les rates, mais chez l'espèce humaine, on ignore son effet sur le travail et l'accouchement.

Allaitement

Une étude menée auprès de femmes en bonne santé qui allaitaient leur petit a montré que l'olanzapine se retrouve dans le lait maternel. On estime qu'à l'état d'équilibre, l'exposition moyenne du nourrisson (mg/kg) équivaut à 1,8 % de la dose maternelle (mg/kg). On doit recommander aux patientes de ne pas allaiter leur enfant pendant la période où elles sont traitées par Teva-Olanzapine.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'olanzapine n'ayant pas été établies chez les enfants de moins de

18 ans, cet agent n'est pas recommandé chez ces patients.

Des cas de gain pondéral ont été observés avec l'emploi d'antipsychotiques atypiques chez les enfants et les adolescents. Indépendamment de tout autre changement durant le traitement par un antipsychotique atypique, le gain pondéral peut être associé à une altération d'autres paramètres métaboliques (p. ex. à une altération du métabolisme du glucose et des lipides). Les anomalies pondérales et métaboliques observées dans l'enfance ont été associées à des répercussions cardiovasculaires indésirables à l'âge adulte. Le gain pondéral associé aux antipsychotiques atypiques, de même que les autres altérations touchant certains paramètres métaboliques, peuvent être plus fréquents et plus graves chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

L'innocuité à long terme des antipsychotiques atypiques n'a pas été évaluée systématiquement chez les patients de moins de 18 ans, non plus que leurs effets métaboliques potentiels sur la fonction cardiaque et la croissance, la maturation et le développement comportemental.

Une variation du gain pondéral et du bilan lipidique de plus grande ampleur a été signalée chez les adolescents, par comparaison avec les adultes. Chez les adolescents, l'olanzapine entraîne une fréquence de taux élevés de prolactine et une augmentation moyenne des taux de prolactine beaucoup plus grandes que chez les adultes. Les cas de hausse des aminotransférases hépatiques sont plus fréquents chez les adolescents que chez les adultes. Les cas d'événements liés à la sédation sont également plus fréquents chez les adolescents que chez les adultes.

Voir aussi Effets indésirables/Autres essais cliniques/Effets indésirables observés chez les adolescents (de 13 à 17 ans).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Le nombre de patients de 65 ans ou plus ayant reçu de l'olanzapine par voie orale en raison de schizophrénie ou de troubles apparentés dans les essais cliniques était limité (N = 44). Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre Teva-Olanzapine aux personnes âgées, car les problèmes de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiovasculaire ainsi que les troubles du SNC et la prise concomitante de plusieurs médicaments sont plus fréquents dans ce groupe (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Emploi chez les personnes âgées atteintes de démence

Mortalité globale

Une méta-analyse de 13 essais contrôlés menés avec divers antipsychotiques atypiques auprès de patients âgés atteints de démence indique que le taux de mortalité était plus élevé chez les sujets ayant reçu le médicament que chez ceux à qui on a administré le placebo. Par ailleurs, dans cinq essais contrôlés par placebo menés auprès de cette population, l'incidence de mortalité était de 3,5 % chez les patients recevant de l'olanzapine par voie orale p/r à 1,5 % chez les sujets recevant le placebo. Teva-Olanzapine n'est pas indiqué chez les personnes âgées atteintes de démence.

Dysphagie

L'utilisation d'agents antipsychotiques a été associée à des cas de dysmotilité œsophagienne et d'aspiration. La pneumonie par aspiration est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade avancé, aussi l'olanzapine et les autres antipsychotiques doivent-ils être administrés avec prudence aux personnes exposées au risque de pneumonie par aspiration.

Accident vasculaire cérébral et autres effets cérébrovasculaires indésirables chez les patients âgés atteints de démence

Des effets indésirables cérébrovasculaires (p. ex. accident vasculaire cérébral, accès ischémique transitoire) et des décès ont été signalés lors d'essais cliniques sur l'olanzapine chez des patients âgés atteints de psychose liée à la démence. Au cours des études contrôlées par placebo, l'incidence des effets cérébrovasculaires indésirables a été plus élevée chez les patients traités par l'olanzapine que les patients sous placebo (1,3 % p/r à 0,4 %, respectivement ; voir EFFETS INDÉSIRABLES). Teva-Olanzapine n'est pas approuvé pour le traitement des personnes âgées atteintes de démence.

On ne dispose pas d'informations suffisantes permettant de déterminer si les effets indésirables cérébrovasculaires observés chez les patients âgés atteints de démence sont spécifiques de l'olanzapine ou s'ils sont également associés aux autres agents antipsychotiques. Les données provenant d'essais cliniques donnent à penser que le risque d'effets indésirables cérébrovasculaires est plus élevé chez les patients qui présentent une démence de type vasculaire ou mixte que d'un autre type.

On recommande aux médecins d'évaluer les risques et les avantages de Teva-Olanzapine chez tout patient âgé atteint de psychose liée à la démence, en tenant compte des facteurs de prédiction du risque d'effets indésirables cérébrovasculaires propre à chaque patient. On doit informer les patients et les soignants de signaler sur-le-champ tout signe ou symptôme d'effets indésirables cérébrovasculaires potentiels, tels que faiblesse soudaine ou engourdissement du visage, des bras ou des jambes et troubles de l'élocution ou de la vue.

Emploi chez les patients ayant d'autres maladies concomitantes

On dispose de peu de données cliniques sur l'administration d'olanzapine chez des patients ayant d'autres maladies concomitantes. On recommande donc au médecin d'être prudent s'il administre Teva-Olanzapine à un patient qui présente une maladie ou un trouble susceptibles de modifier le métabolisme ou l'activité pharmacodynamique de l'olanzapine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et, dans la Partie II, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Emploi chez les patients ayant des troubles cardiaques

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

Emploi chez les patients ayant un diabète ou présentant des facteurs de risque de diabète

Comme dans le cas d'autres antipsychotiques, de rares cas d'exacerbation d'un diabète préexistant et d'hyperglycémie ont été signalés ; de même, de très rares cas d'acidocétose

diabétique et de coma diabétique (dont certains mortels) ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'olanzapine, y compris chez quelques sujets qui n'avaient pas d'antécédents d'hyperglycémie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation). Dans certains cas, une hausse de poids avait été rapportée, ce qui peut constituer un facteur de prédisposition. On recommande d'effectuer une surveillance clinique appropriée des patients diabétiques ou présentant des facteurs de risque de diabète sucré.

Emploi chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique

Aucune variation majeure de la pharmacocinétique clinique de l'olanzapine n'a été mise en évidence dans les études pharmacologiques de petite envergure menées chez des sujets présentant une insuffisance hépatique ou rénale qui avaient reçu une dose unique (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE dans la Partie II). Compte tenu cependant de l'expérience clinique limitée concernant l'emploi de l'olanzapine chez ces patients, la prudence est de rigueur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Autres maladies concomitantes

Étant donné que l'olanzapine a démontré une activité anticholinergique *in vitro*, la prudence s'impose en présence d'hypertrophie symptomatique de la prostate, de glaucome à angle fermé, d'iléus paralytique ou d'une autre affection apparentée.

Un seul cas d'hypertension intracrânienne préexistante a été exacerbé au cours des essais cliniques.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'incidence d'effets indésirables citée représente la proportion de sujets qui ont subi, au moins une fois, un effet indésirable lié au traitement dans la catégorie mentionnée. Ont été considérés comme liés au traitement les effets indésirables ne s'étant jamais manifestés depuis l'évaluation initiale ou s'aggravant au cours du traitement. Il est important de noter que même si ces effets ont été signalés pendant le traitement, ce dernier n'en est pas nécessairement à l'origine.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Le médecin qui prescrit de l'olanzapine doit savoir que les valeurs présentées ci-après ne peuvent servir à prédire l'incidence d'effets indésirables dans sa pratique normale, car les caractéristiques de ses patients et d'autres facteurs peuvent être différents de ceux qui prévalaient pendant les essais cliniques. De même, les fréquences mentionnées ne peuvent être comparées aux valeurs provenant d'essais cliniques menés par d'autres chercheurs et comportant d'autres traitements ou une utilisation différente du produit. Ces valeurs fournissent toutefois certains renseignements de base qui peuvent aider le médecin à évaluer la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux à l'incidence des effets indésirables dans la population étudiée.

Incidence d'effets indésirables associés à l'abandon du traitement

Schizophrénie et troubles associés — Essais à court terme contrôlés par placebo

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les patients sous olanzapine et les patients sous placebo quant au taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables. Globalement, ce taux se chiffrait à 5 % dans le cas des patients sous olanzapine et à 6 % pour les patients sous placebo. Les abandons attribuables à la hausse des taux d'ALT (SGPT) ont toutefois été considérés comme liés au médicament et ont atteint 2 % chez les patients recevant l'olanzapine, comparativement à 0 % parmi les patients recevant le placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Trouble bipolaire :

Manie liée au trouble bipolaire — Essais à court terme contrôlés par placebo

Dans l'ensemble, l'apparition d'effets indésirables n'a pas entraîné plus d'abandons du traitement chez les uns que chez les autres (2 % dans le cas de patients ayant reçu l'olanzapine et 2 % chez les patients ayant reçu 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 l'olanzapine ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable, comparativement à 9 % (n = 12) des 136 patients ayant reçu le placebo.

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

Ensemble des essais à court terme – Schizophrénie et manie liée au trouble bipolaire

Parmi les 1796 patients à avoir reçu de l'olanzapine par voie orale dans le cadre d'essais cliniques à court terme contrôlés par substance active (halopéridol), 98 sujets (5 %) ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à 66 sujets sur 810 (8 %) ayant été traités par l'halopéridol.

Ensemble des essais à court terme – Base de données intégrée globale sur l'innocuité

Parmi les 2500 patients ayant reçu de l'olanzapine dans un essai clinique mené avant la commercialisation du produit, 14,9 % (372/2500) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Environ la moitié de ces abandons (183/372) étaient associés à la psychopathologie sous-jacente. Les autres effets les plus cités (incidence de 0,5 % à 0,6 %) comme raison de l'abandon du traitement par l'olanzapine étaient l'augmentation des taux d'ALT (SGPT), la grossesse non planifiée, l'augmentation des taux de CPK et les convulsions.

Incidence des effets indésirables observés fréquemment

Schizophrénie et troubles apparentés

Étourdissements (olanzapine : 11 % par rapport au placebo : 4 %), constipation (9 % p/r à 3 %), hausse de l'ALT (SGPT) (8 % p/r à 3 %), troubles de la personnalité (8 % p/r à 4 %), gain pondéral (6 % p/r à 1 %), acathisie (5 % p/r à 1 %) et hypotension orthostatique (5 % p/r à 2 %) sont les effets indésirables associés à l'olanzapine les plus fréquents (incidence \geq 5 % et

supérieure au double de l'incidence observée avec le placebo) observés dans les essais contrôlés par placebo sur la schizophrénie.

Trouble bipolaire :

Manie liée au trouble bipolaire

Somnolence (olanzapine : 35 % par rapport au placebo : 13 %), xérostomie (22 % p/r à 7 %), étourdissements (18 % p/r à 6 %), asthénie (15 % p/r à 6 %), constipation (11 % p/r à 5 %), dyspepsie (11 % p/r à 5 %), augmentation de l'appétit (6 % p/r à 3 %) et tremblements (6 % p/r à 3 %) sont les effets indésirables associés à l'olanzapine les plus fréquents (incidence \geq 5 % et supérieure au double de l'incidence observée avec le placebo) observés dans les essais contrôlés par placebo sur l'utilisation de cet agent en monothérapie dans le traitement de la manie associée au trouble bipolaire.

Les effets indésirables associés à l'association olanzapine-lithium ou à l'association olanzapine-valproate les plus fréquents (incidence \geq 5 % et supérieure au double de l'incidence observée avec le placebo) qui ont été observés dans les essais contrôlés par placebo sur le traitement combiné de la manie liée au trouble bipolaire sont les suivants : xérostomie (olanzapine + lithium ou valproate : 32 % par rapport au placebo : 9 %), gain pondéral (26 % p/r à 7 %), augmentation de l'appétit (24 % p/r à 8 %), étourdissements (14 % p/r à 7 %), dorsalgie (8 % p/r à 4 %), constipation (8 % p/r à 4 %), trouble de l'élocution (7 % p/r à 1 %), hypersalivation (6 % p/r à 2 %), amnésie (5 % p/r à 2 %) et paresthésie (5 % p/r à 2 %). Des tremblements (\geq 10 %) ont également été signalés.

Traitement d'entretien du trouble bipolaire

Les effets indésirables associés à l'olanzapine les plus fréquents (incidence \geq 5 % et supérieure au double de l'incidence observée avec le placebo) à avoir été observés durant l'essai clinique de un an contrôlé par placebo sur le délai de survenue d'une rechute du trouble bipolaire sont les suivants : gain pondéral (olanzapine : 8 % par rapport au placebo : 1,5 %), céphalées de nature non spécifiée (6,7 % p/r à 2,9 %), fatigue (6,2 % p/r à 1,5 %) et dépression (5,8 % p/r à 2,9 %).

Essais cliniques portant sur d'autres indications

De très fréquents cas (\geq 10 %) de démarche anormale et de chutes ont été observés au cours des essais cliniques menés chez des patients âgés atteints de psychose liée à la démence. De plus, des cas d'incontinence urinaire et de pneumonie ont également été signalés à plusieurs reprises (\geq 1 % et $<$ 10 %).

De fréquents cas d'aggravation des symptômes parkinsoniens et d'hallucinations ont été signalés dans les essais cliniques menés chez des patients présentant une psychose d'origine médicamenteuse (agoniste dopaminergique) associée à la maladie de Parkinson. L'incidence de ces manifestations était en outre plus élevée chez les patients sous olanzapine que chez les patients ayant reçu un placebo.

Effets indésirables survenus chez \geq 1 % des patients traités par l'olanzapine par voie orale

Bien qu'une partie des résultats ci-dessous concernant les paramètres objectifs ou numériques d'innocuité n'aient été observés que dans les études sur la schizophrénie, règle générale, ces résultats sont quand même applicables au trouble bipolaire. Le tableau I présente les effets indésirables liés au traitement dont l'incidence, moins élevée chez les patients sous placebo et arrondie au pourcentage le plus près, était égale ou supérieure à 1 % chez les patients ayant reçu des doses d'olanzapine par voie orale $\geq 2,5$ mg/jour dans le cadre d'un traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de la schizophrénie.

Tableau I — Incidence des effets indésirables liés au traitement observés au cours des essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement de la schizophrénie par l'administration d'olanzapine par voie orale – Traitement de courte durée¹

Système ou appareil	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Olanzapine (N = 248)	Placebo (N = 118)
Organisme entier		
Céphalées	17 %	15 %
Douleur	10 %	9 %
Fièvre	5 %	3 %
Douleur abdominale	4 %	2 %
Dorsalgie	4 %	3 %
Toracalgie	4 %	2 %
Cervicalgie	2 %	1 %
Blessure non intentionnelle	1 %	0 %
Appareil cardiovasculaire		
Hypotension orthostatique	5 %	2 %
Tachycardie	4 %	1 %
Hypotension	2 %	1 %
Appareil digestif		
Constipation	9 %	3 %
Xérostomie	7 %	4 %
Augmentation de la gamma glutamyl transpeptidase	2 %	1 %
Augmentation de l'appétit	2 %	1 %
Système lymphatique et fonction hématopoïétique		
Leucopénie	1 %	0 %
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Augmentation de l'ALT (SGPT)	8 %	3 %
Gain pondéral ²	6 %	1 %
Œdème	2 %	0 %
Œdème périphérique	2 %	0 %
Augmentation de l'AST (SGOT)	2 %	0 %
Augmentation de la CPK	1 %	0 %
Appareil locomoteur		
Arthralgie	3 %	2 %
Troubles articulaires	2 %	1 %
Secousses musculaires	2 %	1 %
Système nerveux		
Somnolence ²	26 %	15 %
Agitation	23 %	17 %
Insomnie	20 %	19 %
Nervosité	16 %	14 %

Système ou appareil	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	Olanzapine (N = 248)	Placebo (N = 118)
Hostilité	15 %	14 %
Étourdissements ²	11 %	4 %
Anxiété	9 %	8 %
Troubles de la personnalité	8 %	4 %
Acathisie ²	5 %	1 %
Hypertonie	4 %	3 %
Troubles de l'élocution	4 %	1 %
Tremblements	4 %	3 %
Amnésie	2 %	0 %
Pharmacodépendance	2 %	0 %
Euphorie	2 %	0 %
Névrose	1 %	0 %
Appareil respiratoire		
Rhinite	10 %	6 %
Augmentation de la toux	5 %	3 %
Pharyngite	5 %	3 %
Peau et annexes		
Dermatite fongique	2 %	0 %
Éruptions vésiculo-bulleuses	2 %	1 %
Sens		
Amblyopie	5 %	4 %
Blépharite	2 %	1 %
Troubles oculaires	2 %	1 %
Lésions cornéennes	1 %	0 %
Appareil génito-urinaire		
Troubles menstruels ³	2 %	0 %

- 1 L'incidence des effets suivants était égale ou inférieure à celle observée chez les patients sous placebo : perturbations oniriques, 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, éruptions cutanées, réaction schizophrène, transpiration, pensées anormales, caries dentaires, vaginite³, vomissements.
- 2 Différence statistiquement significative entre l'incidence, plus élevée, observée chez les patients sous olanzapine, et l'incidence observée chez les patients sous placebo.
- 3 Le dénominateur utilisé ne s'appliquait qu'aux femmes (olanzapine : n = 41 ; placebo : n = 23).

Autres effets indésirables observés dans les essais sur la schizophrénie

Bien qu'une partie des résultats ci-dessous concernant les paramètres objectifs ou numériques d'innocuité (modification notamment des signes vitaux, gain pondéral, modification des paramètres biologiques et de l'ÉCG) n'aient été observés que dans les études sur la schizophrénie, règle générale, ces résultats sont quand même applicables au trouble bipolaire.

Variation du poids

Le pourcentage de patients ayant présenté un gain pondéral de 7 % ou plus pendant le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de la schizophrénie dans des essais cliniques contrôlés comparant les effets de l'olanzapine à ceux du placebo était de 29 % dans le groupe olanzapine et de 3 % dans le groupe placebo, ce qui constitue une différence statistiquement significative. Le

gain pondéral moyen pendant le traitement de courte durée par l'olanzapine était de 2,8 kg. Significatif sur le plan clinique, ce gain a été observé chez des patients présentant toute la gamme des IMC initiaux. Dans les essais de prolongation sur le traitement de la schizophrénie, le gain pondéral s'est établi en moyenne à 5,4 kg et, chez 56 % des patients recevant l'olanzapine, il était > 7 % par rapport au poids initial. Un gain pondéral moyen de 3,8 kg a été observé au cours des essais de prolongation à long terme sur le traitement d'entretien du trouble bipolaire ; 31 % des patients traités par l'olanzapine ont présenté un gain pondéral > 7 % par rapport à leur poids initial (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

Modification des signes vitaux

Une hypotension orthostatique (diminution de la pression systolique > 30 mmHg) a été observée chez 5 % des patients sous olanzapine dans les essais contrôlés par placebo, comparativement à 2 % chez les patients sous placebo (les signes vitaux n'ont été mesurés qu'après 3 à 7 jours de traitement par l'olanzapine). Tandis qu'aucune variation n'a été observée avec le placebo, une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 2,4 battements par minute a été constatée entre le début et la fin du traitement par l'olanzapine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Variations des paramètres biologiques

L'olanzapine est associée à une hausse asymptomatique de l'ALT, de l'AST et de la GGT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique). Elle est également associée à une augmentation généralement légère de la prolactine sérique, dont les taux, règle générale, diminuent avec la poursuite du traitement. Une augmentation asymptomatique du nombre d'éosinophiles et des taux d'acide urique a également été associée au traitement, de même qu'une diminution des taux sériques de bicarbonate (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Variations de l'ÉCG

D'après une comparaison des divers groupes d'un regroupement d'études contrôlées par placebo, la proportion de patients ayant présenté une variation potentiellement importante des paramètres électrocardiographiques — dont l'intervalle QT ou QTc et l'espace PR — n'était pas différente au point d'être statistiquement significative entre les groupes ayant reçu l'olanzapine et ceux ayant reçu le placebo.

Autres effets indésirables observés avec l'olanzapine orale durant les études sur l'une ou l'autres des indications

La section qui suit traite principalement des variations touchant le gain pondéral, la lipidémie et la glycémie, observées durant les études cliniques relatives à l'une ou l'autre des indications de l'olanzapine.

Variation du poids

Chez les patients sous olanzapine, le gain pondéral est une manifestation qui a été observée fréquemment au cours des essais cliniques. En effet, dans 13 études contrôlées par placebo sur l'administration de l'olanzapine en monothérapie, 22,2 % des patients ayant reçu cet agent ont

accusé un gain pondéral $\geq 7\%$ de leur poids initial par suite d'une exposition médiane de 8 semaines avant l'événement tandis qu'avec le placebo, pareil gain n'a été observé que chez 3 % des sujets. Après une exposition médiane de 12 semaines, 4,2 % des patients sous olanzapine présentaient un gain pondéral $\geq 15\%$ de leur poids initial, p/r à 0,3 % chez les sujets sous placebo. Un gain pondéral cliniquement significatif a été observé chez des patients présentant toute la gamme des IMC initiaux.

L'ampleur du gain pondéral comme tel et la proportion de patients sous olanzapine ayant présenté un gain pondéral cliniquement significatif étaient tous deux plus importants dans les études de longue durée (au moins 48 semaines) que dans les études de courte durée. Le pourcentage de patients accusant un gain pondéral $\geq 25\%$ de leur poids initial après une exposition prolongée à l'olanzapine est relativement élevé ($\geq 10\%$).

Lipides

Au cours d'études cliniques contrôlées d'une durée allant jusqu'à 12 semaines, les patients ayant reçu l'olanzapine ont présenté une augmentation moyenne du cholestérol total, du C-LDL et des triglycérides (mesurés à jeun) supérieure à celle des patients sous placebo.

L'augmentation moyenne des paramètres lipidiques (CT, C-LDL et Tg mesurés à jeun) était plus importante chez les patients ne présentant pas de trouble de la régulation des lipides au départ ; toutefois, en ce qui a trait à la triglycéridémie à jeun, la différence observée entre les patients sous olanzapine et les patients sous placebo était plus marquée dans le cas des sujets qui présentaient un tel trouble initialement. Quelques rares cas de triglycéridémie à jeun $\geq 11,3$ mmol/L ont été observés chez des patients sous olanzapine (durée médiane de l'exposition : 8 semaines).

Tableau II — Variations de la lipidémie à jeun observées chez des adultes ayant été exposés à l'olanzapine seule pendant une durée médiane de 12 semaines ou moins dans le cadre d'études contrôlées par placebo

Paramètre mesuré	Olanzapine*	Placebo
Triglycérides à jeun : de normaux à élevés (< 1,70 mmol/L à $\geq 2,26$ mmol/L)	9,2 % (N = 457)	4,4 % (N = 251)
Triglycérides à jeun : de limites à élevés ($\geq 1,70$ mmol/L et $\leq 2,26$ mmol/L à $\geq 2,26$ mmol/L)	39,3 % (n = 135)	20,0 % (n = 65)
Cholestérol total à jeun : de 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 : de limite à élevé ($\geq 5,18$ mmol/L et $\leq 6,22$ mmol/L à $\geq 6,22$ mmol/L)	23,0 % (n = 222)	12,5 % (n = 112)
C-LDL à jeun : de normal à élevé (< 2,59 mmol/L à $\geq 4,14$ mmol/L)	0 % (n = 154)	1,2 % (n = 82)
C-LDL à jeun : de limite à élevé ($\geq 2,59$ mmol/L et $\leq 4,14$ mmol/L à $\geq 4,14$ mmol/L)	10,6 % (n = 302)	8,1 % (n = 173)

* Durée médiane de l'exposition : 8 semaines.

En ce qui concerne le C-HDL, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

La proportion de patients dont le cholestérol total, le C-LDL ou les triglycérides sont passés de normaux ou limites à élevés, ou dont le C-HDL est passé de normal ou limite à faible, était plus importante dans les études de longue durée (au moins 48 semaines) que dans les études de courte durée. Des variations cliniquement significatives de la lipidémie à jeun ont été observées en cours de traitement chez des patients qui présentaient ou non des signes de dyslipidémie au départ.

Variations de la glycémie

Au cours d'études cliniques contrôlées d'une durée allant jusqu'à 52 semaines, les patients ayant reçu l'olanzapine ont présenté une variation moyenne de la glycémie plus marquée que les patients sous placebo.

La différence observée entre les patients sous olanzapine et les patients sous placebo quant à ce qui a trait à la variation moyenne de la glycémie était plus marquée chez les sujets présentant au départ un trouble de la régulation du glucose (y compris les patients ayant un diagnostic de diabète ou répondant aux critères d'hyperglycémie) ; en outre, ces sujets ont présenté une augmentation de l'HbA_{1c} plus marquée que les patients sous placebo.

Parmi les patients présentant une glycémie normale (< 5,5 mmol/L) au départ, 2,2 % (n = 543) de ceux ayant reçu l'olanzapine (pendant une durée médiane de 8 semaines) ont connu une hausse de la glycémie (≥ 6,99 mmol/L) en cours de traitement, p/r à 3,4 % (n = 293) dans le groupe sous placebo. Dans le cas des patients dont la glycémie à jeun était limite (≥ 5,5 mmol/L et < 6,99 mmol/L) au départ, 17,4 % (n = 178) de ceux ayant reçu l'olanzapine (pendant une durée médiane de 5 semaines) ont connu une hausse de la glycémie (≥ 6,99 mmol/L) en cours de traitement, p/r à 11,5 % (n = 96) dans le groupe sous placebo.

La proportion de patients dont la glycémie est passée de normale ou limite au départ à élevée a augmenté avec le temps. Des variations cliniquement significatives de la glycémie à jeun ont été observées en cours de traitement autant chez des patients qui présentaient un trouble de la régulation du glucose au départ que chez des patients qui n'en présentaient pas.

De fréquents cas de glycosurie ont été signalés chez les patients sous olanzapine dans les essais cliniques.

Prolactine

Une élévation des taux de prolactine a été observée chez 30 % des patients sous olanzapine dans des essais cliniques contrôlés (d'une durée allant jusqu'à 12 semaines), tandis que chez les patients sous placebo, cette proportion a atteint 10,5 %. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'une hausse légère. Chez les schizophrènes, les effets indésirables liés aux règles et potentiellement associés aux taux de prolactine¹ étaient courants (< 10 % à ≥ 1 %), tandis que ceux liés aux fonction sexuelle et mammaire étaient peu fréquents (< 1 % à ≥ 0,1 %). Chez les patients traités en raison d'une autre maladie mentale², les effets indésirables liés à la fonction sexuelle (dysfonction érectile, diminution de la libido, disparition de la libido, orgasme anormal) et potentiellement associés aux taux de prolactine étaient courants (< 10 % à ≥ 1 %), tandis que ceux liés à la fonction mammaire et aux règles étaient peu fréquents (< 1 % à ≥ 0,1 %).

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.

Modification des signes vitaux

Rares ont été les cas de bradycardie dans les essais cliniques.

Réactions de photosensibilité

Rares ont été les cas de réaction de photosensibilité dans les essais cliniques.

Le tableau III présente le type et la fréquence des principaux effets indésirables tirés d'une base de données intégrée comprenant les résultats de 42 études cliniques sur l'olanzapine menées à terme chez 7787 adultes ayant été exposés à l'olanzapine dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo ou par un agent de comparaison actif.

Tableau III — Principaux effets indésirables tirés d'essais cliniques sur l'olanzapine

Système ou appareil / Effet indésirable	Fréquence				
	≥ 10 %	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
<i>Organisme entier</i>					
Hyperpyrexie		X			
<i>Appareil cardiovasculaire</i>					
¹ Hypotension orthostatique	X				
<i>Appareil digestif</i>					
Distension abdominale			X		
<i>Appareil locomoteur</i>					
Arthralgie		X			
<i>Système nerveux</i>					
Amnésie			X		
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>					
Épistaxis			X		
<i>Épreuves de laboratoire</i>					
<i>Biochimie clinique</i>					
¹ Augmentation de la phosphatase alcaline		X			
¹ Gamma glutamyltransférase (GGT) (U/L) – Élevée		X			
¹ Acide urique (mcmol/L) – Élevé		X			
<i>Hématologie</i>					
¹ Leukopénie, incluant la neutropénie		X			

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

Effets indésirables liés à la dose

La relation entre les effets indésirables et la dose administrée a été évaluée d'après les données d'un essai clinique à doses fixes. Le tableau IV présente les effets indésirables liés au traitement dont l'ampleur a augmenté de façon statistiquement significative en fonction de la dose dans cet essai clinique.

Tableau IV — Effets indésirables liés à la dose observés dans un essai à doses fixes contrôlé par placebo sur le traitement de la schizophrénie par l'administration d'olanzapine¹ par voie orale

Système ou appareil / Effets indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable			
	Placebo (N = 68)	Olanzapine 5,0 ± 2,5 mg/jour (N = 65)	Olanzapine 10,0 ± 2,5 mg/jour (N = 64)	Olanzapine 15,0 ± 2,5 mg/jour (N = 69)
Appareil digestif				
Constipation	0 %	6,2 %	9,4 %	14,5 %
Système nerveux				
Perturbations oriniques	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 %

¹ Des cas de dermatite fongique ont également été signalés comme augmentant de façon statistiquement significative en fonction de la dose, mais en raison de l'improbable imputabilité du médicament, ils ne sont pas signalés ici.

Le tableau V présente une comparaison des effets indésirables observés par suite de l'administration de 10 mg/jour (n = 199), 20 mg/jour (n = 200) ou de 40 mg/jour (n = 200) d'olanzapine à des patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, dans le cadre d'une étude de 8 semaines menée en double insu avec répartition aléatoire des sujets dans trois groupes de doses fixes. Une différence statistiquement significative a été observée entre les trois groupes posologiques relativement aux critères d'innocuité suivants : fatigue, étourdissements, hausse des taux de prolactine et gain pondéral (variation moyenne).

Tableau V — Effets indésirables liés à la dose observés dans un essai clinique à doses fixes contrôlé par placebo sur le traitement de la schizophrénie par l'administration d'olanzapine par voie orale¹

Effet indésirable	Olanzapine 10 mg/jour (N = 195)	Olanzapine 20 mg/jour (N = 191)	Olanzapine 40 mg/jour (N = 197)
Fatigue ^{2,3} (% de cas signalés)	1,5 %	2,1 %	6,6 %
Étourdissements ³ (% de cas signalés)	2,6 %	1,6 %	6,6 %
Hausse de la prolactine ^{2,3,4} (% de cas signalés)	31,2 %	42,7 %	61,1 %
Hausse de la prolactine ^{2,3} (variation moyenne entre la valeur initiale et la valeur à la fin de l'essai)	-10,5 ng/mL	- 1,7 ng/mL	4,9 ng/mL
Gain pondéral ≥ 7 % à un moment où l'autre (% de cas signalés)	14,0%	18,4%	20,5%
Gain pondéral ² (variation moyenne entre la valeur initiale et la valeur à la fin de l'essai)	1,9 kg	2,3 kg	3,0 kg

¹ Étude HGLF: Étude de phase IV d'une durée de 8 semaines menée à double insu auprès de patients répartis aléatoirement dans des groupes parallèles devant recevoir une dose fixe de 10, 20 ou 40 mg/jour d'olanzapine pour le traitement de la schizophrénie ou du trouble schizo-affectif. Évaluation de l'efficacité et de l'innocuité après augmentation posologique jusqu'à la dose prévue, sur une période de 2 semaines.

² Différence statistiquement significative entre le groupe à 10 mg/jour et le groupe à 40 mg/jour.

³ Différence statistiquement significative entre le groupe à 20 mg/jour et le groupe à 40 mg/jour.

⁴ > 24,2 ng/mL (femmes) ou > 18,77 ng/mL (hommes) à n'importe quel moment durant l'essai.

Incidence des symptômes extrapyramidaux liés au traitement

Le tableau VI présente le pourcentage de patients ayant présenté des symptômes extrapyramidaux liés au traitement, d'après une analyse catégorique des échelles d'évaluation formelles, lors du traitement de courte durée de la schizophrénie reçu au cours d'un essai clinique contrôlé comparant 3 schémas posologiques fixes d'olanzapine par voie orale à un placebo.

Tableau VI — Incidence des symptômes extrapyramidaux liés au traitement, d'après une analyse des échelles d'évaluation employées au cours d'un essai clinique à doses fixes contrôlé par placebo – Traitement de courte durée¹

	Pourcentage de patients			
	Placebo	Olanzapine 5,0 ± 2,5 mg/jour	Olanzapine 10,0 ± 2,5 mg/jour	Olanzapine 15,0 ± 2,5 mg/jour
Parkinsonisme ²	15 %	14 %	12 %	14 %
Acathisie ³	23 %	16 %	19 %	27 %

¹ Absence de différence statistiquement significative.

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

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

Le tableau VII présente le pourcentage de patients ayant spontanément signalé des symptômes extrapyramidaux liés au traitement de courte durée de la schizophrénie lors du même essai clinique contrôlé comparant 3 schémas posologiques fixes d'olanzapine par voie orale à un placebo. De semblables résultats ont été observés lors 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 l'administration d'olanzapine seule ou par un placebo ; l'incidence d'acathisie était plus élevée (différence statistiquement significative) avec les trois gammes posologiques d'olanzapine qu'avec le placebo.

Tableau VII — Incidence de symptômes extrapyramidaux liés au traitement observés au cours d'un essai clinique à doses fixes contrôlé par placebo – Traitement de courte durée par voie orale¹

Symptôme extrapyramidal	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable			
	Placebo (N = 68)	Olanzapine 5,0 ± 2,5 mg/jour (N = 65)	Olanzapine 10,0 ± 2,5 mg/jour (N = 64)	Olanzapine 15,0 ± 2,5 mg/jour (N = 69)
Dystonie ²	1 %	3 %	2 %	3 %
Effets parkinsoniens ³	10 %	8 %	14 %	20 %
Acathisie 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 Comprend les patients présentant les symptômes suivants, définis par les termes COSTART : crise oculogyre, dystonie, opisthotonos, rigidité cervicale, spasmes généralisés, torticolis.

³ Comprend les patients présentant les symptômes suivants, définis par les termes COSTART : akinésie, faciès figé, hypertonie, hypokinésie, phénomène de la roue dentée, syndrome extrapyramidal, tremblements.

⁴ Comprend les patients présentant les symptômes suivants, définis par les termes COSTART : acathisie, hyperkinésie.

⁵ Comprend les patients présentant les symptômes suivants, définis par les termes COSTART : choréoathétose, dyskinésie, dyskinésie tardive, syndrome bucco-lingual.

⁶ Comprend les patients présentant les symptômes suivants, définis par les termes COSTART : mouvements anormaux, myoclonie, secousses musculaires.

Autres essais cliniques

Effets cérébrovasculaires indésirables chez les patients âgés atteints de démence

Selon les données de cinq essais contrôlés par placebo menés auprès de patients âgés atteints de psychose liée à la démence (maladie d'Alzheimer, démence vasculaire ou mixte ; olanzapine, n = 1178, placebo, n = 478), l'incidence d'effets indésirables cérébrovasculaires serait plus élevée chez les patients recevant de l'olanzapine que chez les patients sous placebo (1,3 % p/r à 0,4 % respectivement). Bien que le test exact de Fisher ($p = 0,177$) n'ait pas indiqué de différence significative entre les deux populations de patients relativement à l'incidence d'effets cérébrovasculaires, tel n'a pas été le cas avec la régression de Poisson en tenant compte simultanément de l'âge, du sexe et du type de démence ($p = 0,0428$). Quatre patients sont décédés dans le groupe olanzapine tandis qu'un seul a subi le même sort dans le groupe placebo. Le nombre de cas d'effets indésirables cérébrovasculaires et de décès signalés dans les essais ouverts de longue durée (jusqu'à 59 semaines) sur l'innocuité de l'olanzapine menés auprès de patients atteints de démence (n = 231) s'élève à 7 et à 2 respectivement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les résultats de ces essais cliniques donnent à penser que les patients qui ont un diagnostic de démence vasculaire ou mixte sont cinq fois plus exposés au risque de connaître un effet cérébrovasculaire que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. On ne dispose cependant pas de données suffisantes pour établir si les effets cérébrovasculaires survenant chez les personnes âgées atteintes de démence sont spécifiquement associés à l'olanzapine ou s'ils sont également associés aux autres agents antipsychotiques.

L'emploi de l'olanzapine n'est pas approuvé chez les patients âgés atteints de démence.

Mortalité globale

Selon une méta-analyse de 13 essais contrôlés portant sur le traitement de la démence par divers antipsychotiques atypiques chez des patients âgés, le taux de mortalité est plus élevé chez les patients sous traitement actif que chez les patients sous placebo. En effet, le taux de mortalité observé dans cinq essais contrôlés par placebo menés auprès de cette population s'élevait à 3,5 % dans le cas des patients sous olanzapine comparativement à 1,5 % chez les patients sous placebo. L'olanzapine n'est pas indiquée chez les patients âgés atteints de démence.

Variations des paramètres biologiques

Selon les données de cinq essais cliniques contrôlés par placebo menés en double insu auprès de patients âgés atteints de psychose associée à la démence (comprenant au total 1184 sujets sous olanzapine et 478 sujets sous placebo), l'incidence de diminution de l'albuminémie, de l'hémoglobininémie et de l'hématocrite était significativement plus élevée chez les patients sous olanzapine (10,4 %, 4,2 % et 4,6 % respectivement) que chez les patients sous placebo (5,5 %, 1,8 % et 2,4 % respectivement). En outre, certains des patients ayant présenté une diminution de l'albuminémie ont également été victimes d'une infection des voies respiratoires associée au traitement (3,6 % dans les cas des patients sous olanzapine et 1,4 % dans celui des patients sous

placebo). On n'a cependant pas établi s'il existait une relation de cause à effet entre ces deux réactions indésirables.

Effets indésirables observés chez les adolescents (de 13 à 17 ans)

Les effets indésirables observés chez les adolescents sous olanzapine étaient semblables à ceux notés chez les adultes. Bien qu'aucune étude clinique comme telle n'ait comparé les effets de l'olanzapine chez les adolescents et les adultes, les données provenant des études menées chez les adolescents ont été comparées à celles des études menées chez les adultes.

Le gain pondéral moyen (4,6 kg sur une période d'exposition médiane de 3 semaines) observé chez les adolescents était plus marqué que celui observé chez les adultes (2,6 kg sur une période d'exposition médiane de 7 semaines).

L'ampleur du gain pondéral et la proportion d'adolescents sous olanzapine à avoir présenté un gain pondéral cliniquement significatif étaient plus élevées dans les études à long terme (au moins 24 semaines) que dans les études à court terme, et plus importantes que celles observées chez des patients adultes ayant été exposés à l'olanzapine pendant une période comparable. Après une exposition prolongée, environ la moitié des adolescents présentaient un gain pondéral $\geq 15\%$ de leur poids initial, et près du tiers présentaient une hausse de $\geq 25\%$ de leur poids initial. Les adolescents obèses ou qui avaient déjà un excès de poids avant le début des essais sont ceux qui ont présenté le gain pondéral moyen le plus élevé.

L'augmentation moyenne de la glycémie à jeun était semblable chez les adolescents et les adultes ayant reçu l'olanzapine, mais la différence observée entre les sujets sous olanzapine et les sujets sous placebo était plus importante chez les adolescents que chez les adultes.

Peu de patients ($< 1\%$ et $\geq 0,1\%$) ont vu leur glycémie passer de normale au départ à élevée pendant le traitement dans les études à long terme (au moins 24 semaines).

La hausse moyenne du CT, du C-LDL et des Tg à jeun était généralement plus importante chez les adolescents que chez les adultes dans le cas des sujets ayant reçu l'olanzapine, mais, dans les essais à court terme, la différence observée entre les sujets sous olanzapine et les sujets sous placebo était comparable dans les deux cas.

Toutes proportions gardées, les adolescents ont été plus nombreux que les adultes à connaître une hausse du CT, du C-LDL et des Tg à jeun, paramètres dont les valeurs sont passées de normales à élevées, ou de limites à élevées. Par ailleurs, la différence entre la valeur de chacun de ces paramètres observés chez les patients sous olanzapine et les patients sous placebo était généralement plus marquée dans le cas des adolescents que dans celui des adultes. Des variations cliniquement significatives du CT, du C-LDL et des Tg ont été observées en cours de traitement autant parmi les adolescents qui présentaient des signes de dyslipidémie au moment de leur admission dans les études à long terme que chez ceux qui n'en présentaient pas.

Par comparaison avec ce que l'on observe chez les adultes, la fréquence d'augmentation des taux de prolactine chez les sujets sous olanzapine est beaucoup plus élevée chez les adolescents que

chez les adultes (47 % chez les adolescents sous olanzapine comparativement à 30 % chez les adultes), et l'augmentation moyenne des taux de prolactine est également plus élevée.

La fréquence des cas de hausse des aminotransférases hépatiques (3 x LSN) est également plus élevée chez les adolescents (12,1 %) que chez les adultes (5,4 %).

Plus fréquents sont également les événements liés à la sédation chez les adolescents (44 %) que chez les adultes (29 %).

Le tableau VIII présente une comparaison des principaux effets indésirables de l'olanzapine avec ceux du placebo, signalés uniquement dans les études menées chez les adolescents (de 13 à 17 ans), ainsi que leur fréquence. L'olanzapine n'est pas indiquée chez les adolescents (de 13 à 17 ans).

Tableau VIII — Fréquence des principaux effets indésirables observés au cours d'essais cliniques menés chez des adolescents de 13 à 17 ans

Système ou appareil/Effet indésirable	Olanzapine		Placebo	
	Fréquence (%)	N	Fréquence (%)	N
Organisme entier				
Gain pondéral $\geq 7\%$ p/r à la valeur initiale (kg) ⁷	40,6	197	9,8	112
Gain pondéral $\geq 15\%$ p/r à la valeur initiale (kg) ⁸	7,1	197	2,7	112
Appareil digestif				
Xérostomie	6,15	179	0	89
Augmentation de l'appétit	24	179	6	89
Système nerveux				
Sédation ¹	44,1	179	9	89
Biochimie clinique				
ALT/SGPT > 3X LSN tous les patients répartis aléatoirement dont l'ALT initial $\leq 3X$ LSN ²	12,1	174	2,3	87
Hausse de l'AST/SGOT ³	27,6	163	3,8	79
Diminution de la bilirubine totale ⁴	22,1	154	6,7	75
Augmentation de la GGT ⁵	10,1	169	1,2	83
Augmentation de la prolactine ⁶	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 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
C-LDL – à jeun, normal à élevé (< 2,85 mmol/L à $\geq 3,37$ mmol/L)	5,1	98	4,5	44
C-LDL – à jeun, limite 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, normaux à élevés (< 1,02 mmol/L à > 1,47 mmol/L) ⁹	26,9	67	10,7	28
Triglycérides, à jeun, limites à élevés ($\geq 1,02$ mmol/L et $\leq 1,47$ mmol/L à > 1,47 mmol/L) ⁹	59,5	37	35,3	17
Glucose, à jeun, normal à élevé (< 5,55 mmol/L à	0	124	1,9	53

$\geq 6,99$ mmol/L) ⁹				
Glucose, à jeun, limite à élevé ($\geq 5,55$ mmol/L et $< 6,99$ mmol/L à $\geq 6,99$ mmol/L) ¹⁰	14,3	14	0	13

1 = Représente un ensemble de termes MedDRA comprenant l'hypersomnie, la léthargie, la sédation et la somnolence.

2 = Intervalle de référence Covance : Faible Élevé
Femmes (U/L) 13 - \leq 17,999 6 34
Hommes (U/L) 13 - \leq 17,999 6 43

3 = Intervalle de référence Covance : Faible Élevé
Femmes (U/L) 13 - \leq 17,999 10 40
Hommes (U/L) 13 - \leq 17,999 10 40

4 = Intervalle de référence Covance : Faible Élevé
Femmes (mmol/L) 13 - \leq 17,999 3 21
Hommes (mmol/L) 13 - \leq 17,999 3 21

5 = Intervalle de référence Covance : Faible Élevé
Femmes (U/L) 13 - \leq 17,999 0 33
Hommes (U/L) 13 - \leq 17,999 0 51

6 = Intervalle de référence Covance pour la prolactine, selon les valeurs publiées par Wiedemann et Jonetz-Mentzel (1993)

Femmes : 12 à 14 ans : 2,52 – 16,90 ng/mL
14 à 19 ans : 4,20 – 39,00 ng/mL
Hommes : 12 à 14 ans : 2,84 – 24,00 ng/mL
14 à 19 ans : 2,76 – 16,10 ng/mL

7 = Durée médiane de l'exposition avant l'événement = 4 semaines

8 = Durée médiane de l'exposition avant l'événement = 19 semaines

9 = Durée médiane de l'exposition = 3 semaines

10 = Durée médiane de l'exposition = 5 semaines

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Le tableau IX résume les principaux effets indésirables signalés durant le programme de pharmacovigilance à l'échelle mondiale, ainsi que leur fréquence (voir la section précédente EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques). Aucune relation de cause à effet n'a été établie entre ces manifestations et l'administration de l'olanzapine.

Tableau IX — Principaux effets indésirables observés avec les diverses préparations d'olanzapine¹

Système ou appareil/Effet indésirable	Fréquence				
	≥ 10 %	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et $\geq 0,1$ %	$< 0,1$ % et $\geq 0,01$ %	$< 0,01$ %
<i>Organisme entier</i>					
Réaction allergique ²					X
Réaction à l'interruption du traitement ³					X
<i>Appareil cardiovasculaire</i>					
Thrombo-embolie veineuse, y compris l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde					X
<i>Appareil digestif</i>					
Pancréatite					X
Hypersécrétion salivaire			X		

Système ou appareil/Effet indésirable	Fréquence				
	≥ 10 %	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
Hématologie					
Thrombocytopénie ⁴					X
Troubles hépatobiliaires					
Hépatite				X	
Jaunisse					X
Insuffisance hépatique					X
Métabolisme					
Coma diabétique ¹					X
Acidocétose diabétique ⁵					X
Hypercholestérolémie ⁷					X
Hyperglycémie				X	X
Hypertriglycéridémie ^{6,7}					
Exacerbation d'un diabète préexistant				X	X
Appareil locomoteur					
Rhabdomyolyse					X
Système nerveux					
Syndrome des jambes sans repos ⁸			X		
Peau et annexes					
Alopécie					X
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS)					X
Éruptions cutanées				X	
Appareil génito-urinaire					
Priapisme					X
Incontinence urinaire					X
Rétention urinaire					X
Paramètres biologiques					
Biochimie clinique					
Hausse de la bilirubine totale					X

¹ Effet indésirable déclaré spontanément, identifié dans le cadre du programme de pharmacovigilance.

² P. ex. éruptions maculopapuleuses, réaction anaphylactoïde, œdème de Quincke, prurit ou urticaire.

³ C.-à-d., diaphorèse, nausées ou vomissements.

⁴ Comprend un cas de purpura thrombocytopénique

⁵ Le terme COSTART est *acidose diabétique*.

⁶ Le terme COSTART est *hyperlipémie*.

⁷ Très rares cas de cholestérolémie ≥ 6,22 mmol/L et de triglycéridémie ≥ 11,30 mmol/L lors de mesures aléatoires.

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 les autres antipsychotiques atypiques, des comptes rendus isolés de pharmacovigilance font état de graves effets indésirables lié à la fonction cardiovasculaire chez des patients sous olanzapine, effets dont certains ont entraîné le décès (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Des cas de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose ayant été signalés chez des patients faisant usage d'antipsychotiques, on recommande qu'un hémogramme soit effectué

avant le début du traitement ainsi que périodiquement par la suite chez tous les patients devant prendre Teva-Olanzapine.

Des cas de thrombo-embolie veineuse (TEV), y compris d'embolie pulmonaire fatale, ont signalés avec l'emploi d'antipsychotiques, dont l'olanzapine. Cependant, comme les patients qui ont besoin de recevoir des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque possibles, p. ex. immobilisation, doivent être identifiés, et des mesures de prévention doivent être prises.

Les patients doivent être informés du risque de constipation grave durant le traitement par Teva-Olanzapine et être avertis de signaler à leur médecin tout cas de constipation ou d'aggravation de la constipation, car des laxatifs pourraient être nécessaires.

Les antipsychotiques atypiques, y compris l'olanzapine, ont été associés à des cases d'apnée du sommeil, (avec ou sans gain pondéral concomitant. Teva-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 : Étant donné que l'olanzapine agit principalement sur le SNC, il faut faire preuve de prudence si on l'administre à un patient qui prend également de l'alcool ou d'autres médicaments possédant une action centrale, car des effets pharmacologiques additifs, comme une augmentation de la sédation, pourraient se produire.

Lévodopa et agonistes dopaminergiques : Il se pourrait que l'olanzapine bloque les effets de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques, car elle exerce, *in vitro*, une activité antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques.

Antihypertenseurs : L'olanzapine étant susceptible d'induire une hypotension, ce médicament peut potentialiser les effets de certains antihypertenseurs. Il faut donc l'employer avec prudence chez les patients qui prennent des agents pouvant causer de l'hypotension, de la bradycardie ou encore une dépression respiratoire.

Risque d'interactions entre d'autres médicaments et l'olanzapine

Carbamazépine : L'administration concomitante de carbamazépine peut induire le métabolisme de l'olanzapine.

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

Antiacides : L'administration d'une dose unique d'antiacide (à base d'aluminium ou de magnésium) ou de cimétidine ne modifie pas la biodisponibilité orale de l'olanzapine.

Valproate : Comme en témoignent des études *in vitro* sur le métabolisme du valproate par des microsomes hépatiques humains, l'olanzapine ne risque pas d'inhiber la glucuroconjugaison de ce composé, principale voie métabolique du valproate. Réciproquement, le valproate a peu d'effet sur le métabolisme *in vitro* de l'olanzapine. Ainsi l'administration concomitante de 10 mg/jour d'olanzapine pendant deux semaines n'a pas modifié la concentration plasmatique à l'équilibre du valproate *in vivo*. Par conséquent, l'administration concomitante d'olanzapine ne requiert pas d'ajustement posologique du valproate.

Fluoxétine : La fluoxétine (en dose unique de 60 mg ou en doses quotidiennes de 60 mg pendant 8 jours) cause une augmentation moyenne de 16 % de la concentration maximale d'olanzapine et une diminution moyenne de 16 % de sa clairance. Comme l'ampleur de cet effet est faible en comparaison de la variabilité interindividuelle globale, il n'est généralement pas nécessaire d'ajuster la posologie.

Inducteurs du CYP1A2 : Les agents qui induisent le CYP1A2, l'oméprazole par exemple, peuvent augmenter la clairance de l'olanzapine.

Inhibiteurs du CYP1A2 : La fluvoxamine, inhibiteur spécifique du CYP1A2, cause une importante inhibition du métabolisme de l'olanzapine, laquelle se traduit par une augmentation de la C_{max} de l'olanzapine de 54 % en moyenne chez les femmes qui ne fument pas et de 77 % en moyenne chez les fumeurs masculins. Quant à l'augmentation moyenne de l'ASC correspondante, elle est respectivement de 52 % et de 108 %. On doit donc employer une dose initiale d'olanzapine plus faible chez les patients qui prennent de la fluvoxamine ou tout autre agent qui inhibe le CYP1A2, comme la ciprofloxacine ou le kétoconazole. De même, on doit également envisager de réduire la dose d'olanzapine lors de la mise en route d'un traitement comprenant un inhibiteur du CYP1A2.

Risque d'interactions entre l'olanzapine et d'autres médicaments

Théophylline : La pharmacocinétique de la théophylline, agent métabolisé principalement par le CYP1A2, n'a pas été affectée par l'olanzapine dans un essai clinique dans lequel les sujets recevaient des doses IV uniques de théophylline.

Imipramine/Désipramine : Aucune inhibition du métabolisme (P₄₅₀-CYP2D6) de l'imipramine/désipramine n'a été observée dans les essais cliniques effectués avec des doses uniques d'olanzapine administrées par voie orale.

Warfarine : Aucune inhibition du métabolisme (P₄₅₀-CYP2C9) de la warfarine n'a été observée dans les essais cliniques effectués avec des doses uniques d'olanzapine administrées par voie orale.

Diazépam : Aucune inhibition du métabolisme (P₄₅₀-CYP3A4) du diazépam n'a été observée dans les essais cliniques effectués avec des doses uniques d'olanzapine administrées par voie orale.

Lithium ou biperidène : Aucune interaction n'a été observée par suite de l'administration concomitante d'olanzapine par voie orale avec du lithium ou du biperidène.

Médicaments métabolisés par les cytochromes P₄₅₀ CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 : D'après les observations effectuées lors d'études *in vitro* avec des microsomes humains, l'olanzapine a peu tendance à inhiber les cytochromes P₄₅₀ CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE dans la Partie II). Il y a donc peu de risque que l'olanzapine cause des interactions médicamenteuses importantes sur le plan clinique par l'intermédiaire des voies métaboliques décrites ci-dessus. Malgré cela, il convient de 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-aliments

Les aliments n'ont pas d'influence sur l'absorption de l'olanzapine.

Interactions médicament-herbes médicinales

Aucune interaction entre l'olanzapine et les herbes médicinales n'a été identifiée.

Interactions avec les épreuves de laboratoire

Aucune interaction entre l'olanzapine et les épreuves de laboratoire n'a été identifiée.

Interactions entre l'olanzapine et le mode de vie

Tabagisme : L'usage concomitant du tabac peut entraîner une induction du métabolisme de l'olanzapine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Schizophrénie et troubles apparentés

Adultes : Teva-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, de 10 mg/jour. Tout ajustement, au besoin, doit se faire par paliers de 5 mg, généralement à intervalles d'au moins 1 semaine, période habituellement nécessaire à l'atteinte de l'état d'équilibre. 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.

L'intervalle posologique étudié dans les études cliniques était de 5 à 20 mg/jour (voir ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II).

L'innocuité des doses supérieures à 20 mg/jour a été évaluée (voir Effets indésirables liés à la dose dans le tableau V sous EFFETS INDÉSIRABLES), mais leur efficacité n'a pas été systématiquement évaluée.

Traitement d'entretien de la schizophrénie

On recommande que les schizophrènes qui répondent au traitement par Teva-Olanzapine continuent de recevoir la plus faible dose nécessaire au maintien de la rémission. Il convient du reste de réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre ce traitement d'entretien. Bien qu'il n'existe encore aucune donnée permettant de préciser la durée souhaitable du traitement par Teva-Olanzapine, l'efficacité du traitement d'entretien est en revanche bien établie dans le cas de plusieurs autres antipsychotiques.

Trouble bipolaire

Manie liée au trouble bipolaire

Adultes : La dose de départ recommandée est de 15 mg d'olanzapine administrés une fois par jour en monothérapie et de 10 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement combiné.

Comme les aliments n'en modifient pas l'absorption, l'olanzapine peut être administrée sans égard aux repas. La gamme posologique s'étend de 5 mg à 20 mg par jour. La dose quotidienne doit être ajustée en fonction de l'évaluation clinique.

Traitement d'entretien du trouble bipolaire

Initialement, la dose de Teva-Olanzapine utilisée pour le traitement d'entretien des épisodes maniaques ou mixtes aigus doit être la même que celle à laquelle le patient a répondu (voir ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II). Ensuite, la posologie quotidienne sera ajustée en fonction de l'état clinique du patient, mais elle devra être maintenue entre 5 mg et 20 mg par jour.

L'état du patient doit être réévalué périodiquement, afin de déterminer la dose à laquelle le traitement d'entretien, le cas échéant, doit être poursuivi.

Considérations générales concernant le traitement de populations particulières par voie orale

Patients âgés ou affaiblis

Le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus à avoir reçu de l'olanzapine (5 à 20 mg/jour) dans les essais cliniques sur le traitement de la schizophrénie ou des troubles apparentés s'élève à 44 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières). Par conséquent, étant donné cette mince expérience, et compte tenu de l'incidence plus élevée de maladies concomitantes et de l'emploi simultané de plusieurs médicaments dans ce groupe, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Teva-Olanzapine aux personnes âgées.

La dose de départ recommandée est de 5 mg chez les personnes âgées, les patients affaiblis, les sujets prédisposés aux réactions hypotensives et les malades qui sont plus sensibles à l'olanzapine sur le plan pharmacodynamique. Tout facteur susceptible d'entraîner un ralentissement du métabolisme de l'olanzapine (p. ex. patientes non fumeuses) commande également une dose de départ de 5 mg. Enfin toute augmentation jugée nécessaire doit s'effectuer avec prudence chez ces patients.

Insuffisance hépatique ou rénale

Étant donné que l'expérience clinique est limitée chez ces patients, la mise en route du traitement nécessite une dose de départ plus faible et une escalade moins abrupte vers la dose cible. Toute augmentation subséquente de la dose, s'il y a lieu, doit être faite avec prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Dose oubliée

Le patient qui a oublié de prendre sa dose depuis peu doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, sauf si la journée tire à sa fin. Dans ce cas, il doit attendre au lendemain et prendre sa dose à l'heure habituelle. En aucun cas le patient ne doit prendre deux doses de Teva-Olanzapine à la fois.

SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les symptômes très fréquents liés au surdosage d'olanzapine (incidence $\geq 10\%$) sont la tachycardie, l'agitation ou l'agressivité, la dysarthrie, divers symptômes extrapyramidaux ainsi qu'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 $< 2\%$) et arrêt cardiorespiratoire. Certains patients sont décédés à la suite de l'ingestion d'une dose orale de 450 mg seulement, mais d'autres ont survécu à un surdosage oral aigu d'environ 2000 mg.

Traitement du surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique de l'olanzapine. On déconseille de provoquer le vomissement, mais 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 %.

Surveiller les signes vitaux et administrer un traitement symptomatique cadrant avec le tableau clinique, comprenant la prise en charge de l'hypotension et du collapsus circulatoire ainsi que le soutien de la fonction pulmonaire. L'administration d'épinéphrine, de dopamine ou de tout autre sympathomimétique doté d'une activité bêta-stimulante est à proscrire, car la stimulation des récepteurs bêta peut aggraver l'hypotension.

En cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région pour
--

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

Propriétés pharmacodynamiques

L'olanzapine est une thiénobenzodiazépine antipsychotique qui, agissant sur plusieurs récepteurs, possède un profil pharmacologie étendu. En effet, l'olanzapine possède une forte affinité *in vitro* pour les récepteurs dopaminergiques D₂, D₃, D₄ (K_i = 11 – 31 nM), sérotoninergique 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), α₁-adrénergique (K_i = 19 nM) et histaminergique H₁ (K_i = 7 nM), et une affinité plus faible pour les sous-types D₁ et D₅ de récepteurs dopaminergiques (K_i = 51 – 199 nM). Dans un paradigme comportemental utilisé pour prédire l'activité antipsychotique, l'administration de doses d'olanzapine quatre fois inférieures à celles requises pour produire la catalepsie chez le rat a permis de réduire la réponse d'évitement conditionnelle. Une étude par émission de positons a montré qu'après administration d'une dose unique de 10 mg d'olanzapine à des sujets en bonne santé, le taux d'occupation des récepteurs 5-HT_{2A} était plus élevé que le taux d'occupation des récepteurs D₂. En outre, le pourcentage d'occupation de ces derniers était inférieur à la valeur seuil permettant de prédire des effets extrapyramidaux.

Chez l'animal, l'olanzapine a entraîné une diminution significative du taux de décharge des neurones dopaminergiques de l'aire A10. Quant aux neurones spontanément actifs de l'aire A9, leur nombre est demeuré constant ou a augmenté. Ces observations peuvent expliquer pourquoi l'incidence d'effets secondaires extrapyramidaux généralement associés aux antipsychotiques typiques est plutôt faible dans le cas de l'olanzapine.

L'olanzapine augmente également les concentrations extracellulaires de dopamine de manière spécifique dans diverses aires du cortex préfrontal, un peu comme les stabilisateurs de l'humeur, le lithium et le valproate.

Pharmacocinétique

Absorption : L'olanzapine est bien absorbée par voie orale, aussi les concentrations plasmatiques sont-elles maximales 5 à 8 heures après l'administration. Les aliments ne modifient pas l'absorption de l'olanzapine.

Distribution : Selon des essais cliniques dans lesquels la posologie allait de 1 à 20 mg *p.o.*, la concentration plasmatique de l'olanzapine augmente de manière linéaire et proportionnelle à la dose. Ainsi les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étaient-elles de 7, 14 et 21 ng/mL après administration de doses orales uniques de 5, 10 et 15 mg respectivement (note : 20 ng/L = 0,064 mcM). L'administration de doses quotidiennes répétées chez de jeunes volontaires en bonne santé entraîne une C_{max} à l'équilibre environ deux fois supérieure à celle

observée après l'administration d'une dose unique (p. ex. 23 ng/mL comparativement à 12 ng/mL avec une dose de 10 mg). Chez les sujets âgés, elle est environ 3 fois supérieure (p. ex. 16 ng/mL comparativement à 5 ng/mL avec une dose de 5 mg). Chez les jeunes comme chez leurs aînés toutefois, les concentrations ont atteint l'état d'équilibre après 7 jours d'administration unique.

Si les paramètres pharmacologiques demeurent très constants en fonction du temps et de la plage posologique chez un sujet donné, en revanche, les concentrations plasmatiques, la demi-vie et la clairance de l'olanzapine peuvent varier d'une personne à l'autre en fonction de l'âge et du sexe des sujets, de même que de l'usage ou non du tabac (voir Populations particulières). Ainsi les données regroupées d'études pharmacocinétiques à doses uniques indiquent-elles que la demi-vie de l'olanzapine s'étend de 21 à 54 heures (du 5^e au 95^e percentile), et la clairance plasmatique apparente, de 12 à 47 L/h (du 5^e au 95^e percentile).

Le taux de liaison de l'olanzapine aux protéines plasmatiques (albumine et glycoprotéine α_1 -acide principalement) est d'environ 93 % dans l'intervalle s'étendant d'environ 7 à 1000 ng/mL.

Métabolisme : Les voies métaboliques concourant à la biotransformation hépatique de l'olanzapine sont la glucuroconjugaison et l'oxydation. Le principalement métabolite circulant est le dérivé 10-*N*-glucuroconjugué, molécule incapable de franchir la barrière hémato-encéphalique et pharmacologiquement inactive. Les isoformes CYP1A2 et CYP2D6 du cytochrome P₄₅₀ contribuent à la formation des dérivés *N*-déméthylés et 2-hydroxyméthyle, deux métabolites beaucoup moins actifs *in vivo* (chez l'animal) que l'olanzapine. L'activité pharmacologique est donc essentiellement due à l'olanzapine inchangée.

L'incubation *in vitro* avec des microsomes montre que l'olanzapine est un faible inhibiteur du CYP1A2 ($K_i = 36$ mcM), du CYP2D6 ($K_i = 89$ mcM) et du CYP3A4 ($K_i = 490$ mcM). Si l'on se fie à ces données, en concentration inférieure à 5 mcM (environ 1500 ng/mL), l'olanzapine ne devrait pas produire une grande inhibition de ces cytochromes *in vivo*, car pareille concentration équivaut à moins de 10 % du K_i . Or les concentrations plasmatiques à l'équilibre observées dans les études cliniques dépassent rarement les 150 ng/mL (soit environ 0,5 mcM). Il est par conséquent peu probable les voies métaboliques mentionnées ci-dessus donnent lieu à des interactions médicamenteuses de nature pharmacocinétique importantes sur le plan clinique entre l'olanzapine et d'autres agents (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Élimination : La demi-vie d'élimination terminale moyenne de l'olanzapine, après administration du composé par voie orale à des sujets en bonne santé, est de 33 heures (de 21 à 54 heures du 5^e au 95^e percentile), et la clairance plasmatique moyenne, de 26 L/h (12 à 47 L/h du 5^e au 95^e percentile). La pharmacocinétique de l'olanzapine varie en fonction de l'âge et du sexe des sujets, de même que de l'usage ou non du tabac. Les paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine sont résumés dans le tableau X.

Tableau X — Principaux paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine

Caractéristiques du patient	Demi-vie (h)	Clairance plasmatique (L/h)
Non fumeur	38,6	18,6
Fumeur	30,4	27,7
Femme	36,7	18,9
Homme	32,3	27,3
≥ 65 ans	51,8	17,5
< 65 ans	33,8	18,2

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

Populations et états particuliers

Personnes âgées : La demi-vie d'élimination moyenne de l'olanzapine observée dans une étude menée auprès de 24 sujets sains était environ une fois et demie plus élevée chez les plus de 65 ans. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on utilise l'olanzapine chez les personnes âgées, surtout en présence d'autres facteurs qui peuvent modifier le métabolisme du médicament ou la sensibilité pharmacodynamique du sujet (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sexe : La clairance de l'olanzapine est environ 30 % moins élevée chez les femmes que chez les hommes, mais en ce qui concerne l'efficacité et les effets indésirables, il ne semble pas y avoir de différence entre les deux sexes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie en fonction du sexe du patient.

Race : Une étude menée auprès de sujets de race blanche ainsi que de Japonais et de Chinois montre que les paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine sont les mêmes dans ces trois populations. L'expression du CYP2D6 ne modifie pas le métabolisme de l'olanzapine.

Insuffisance hépatique : Les paramètres pharmacocinétiques mesurés après administration d'une dose unique d'olanzapine par voie orale à des sujets atteints de cirrhose cliniquement importante (dont la plupart étaient fumeurs) n'étaient pas différents de ceux mesurés dans les mêmes conditions chez des sujets sains parmi lesquels aucun ne fumait. Aucune étude à doses multiples n'a cependant été effectuée chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : On n'a observé aucune différence significative entre la demi-vie d'élimination moyenne et la clairance plasmatique de l'olanzapine mesurées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave et celles des sujets jouissant d'une fonction rénale normale. Environ 57 % de l'olanzapine radiomarquée est excrétée dans l'urine, principalement sous forme de métabolites.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés Teva-Olanzapine doivent être conservés entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés Teva-Olanzapine

Chaque comprimé Teva-Olanzapine contient l'équivalent de 2,5 mg (8 mcmol), 5 mg (16 mcmol), 7,5 mg (24 mcmol), 10 mg (32 mcmol), 15 mg (48 mcmol) ou 20 mg (64 mcmol) d'olanzapine.

Ingrédients non médicinaux (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg) : cellulose microcristalline silicifiée, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, polydextrose, stéarate de magnésium et triacétate de glycérol.

Ingrédients non médicinaux (15 mg) : AD&C bleu n° 2 (carmin d'indigo) sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline silicifiée, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, polysorbate et stéarate de magnésium.

Ingrédients non médicinaux (20 mg) : cellulose microcristalline silicifiée, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, oxyde de fer rouge, polydextrose, stéarate de magnésium et triacétate de glycérol.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés Teva-Olanzapine (olanzapine) à 2,5 mg : comprimés pelliculés ronds de couleur blanche portant l'inscription « 2.5 » gravée d'un côté et l'inscription « N » gravée de l'autre. Offerts en flacons de PÉHD contenant 100 comprimés.

Comprimés Teva-Olanzapine (olanzapine) à 5 mg : comprimés pelliculés ronds de couleur blanche portant l'inscription « 5 » gravée d'un côté et l'inscription « N » gravée de l'autre. Offerts en flacons de PÉHD contenant 100 comprimés.

Comprimés Teva-Olanzapine (olanzapine) à 7,5 mg : comprimés pelliculés ronds de couleur blanche portant l'inscription « 7.5 » gravée d'un côté et l'inscription « N » gravée de l'autre. Offerts en flacons de PÉHD contenant 100 comprimés.

Comprimés Teva-Olanzapine (olanzapine) à 10 mg : comprimés pelliculés ronds de couleur blanche portant l'inscription « 10 » gravée d'un côté et l'inscription « N » gravée de l'autre. Offerts en flacons de PÉHD contenant 100 comprimés.

Comprimés Teva-Olanzapine (olanzapine) à 15 mg : comprimés pelliculés bleu pâle de forme elliptique portant l'inscription « 15 » gravée d'un côté et l'inscription « N » gravée de l'autre. Offerts en flacons de PÉHD contenant 100 comprimés.

Comprimés Teva-Olanzapine (olanzapine) à 20 mg : comprimés pelliculés roses de forme ovale portant l'inscription « C120 » gravée d'un côté et uni de l'autre. Offerts en flacons de PÉHD contenant 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

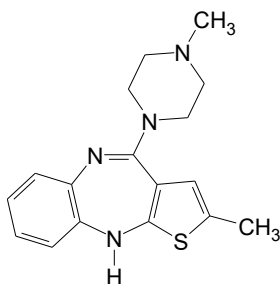
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Olanzapine

Dénomination systématique : (1) 2-Méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-10H-thiéno[2,3-b][1,5]benzodiazépine
(2) 10H-Thiéno[2,3-b][1,5]benzodiazépine, 2-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-

Formule et masse moléculaires : C₁₇H₂₀N₄S 312,44 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description : Antipsychotique appartenant à la classe des thiénobenzodiazépines, l'olanzapine est une poudre cristalline de couleur jaune pâle à jaune entièrement soluble dans le chloroforme.

pK_a : pK_{a1} : 7,37
pK_{a2} : 4,69

Point de fusion : 194 °C ± 2 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de bioéquivalence

Le tableau XI ci-après présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés Teva-Olanzapine (fabriqués par Teva Canada Limitée) et de celle des comprimés ZYPREXA[®] (fabriqués par Eli Lilly Canada), évaluées dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée à l'insu en deux périodes et deux séquences comprenant l'administration d'une dose unique de 2,5 mg d'olanzapine lors de deux traitements administrés à jeun à 23 sujets de sexe masculin en bonne santé.

TABLEAU XI — DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Comprimés d'olanzapine (N = 23) (1 × 2,5 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	106,250 110,723 (29)	106,299 110,708 (29)	99,95	96,02 - 104,05
ASC _{0-inf} (ng•h /mL)	139,374 146,384 (31)	145,905 152,277 (34)	95,52	90,81 – 100,48
C _{max} (ng/mL)	3,154 3,310 (31)	3,197 3,329 (30)	98,66	93,17 - 104,48
t _{max} [§] (h)	6,61 (58)	7,24 (47)		
t _{1/2} [§] (h)	34,71 (31)	36,28 (27)		

* Comprimés TEVA-OLANZAPINE à 2,5 mg (Teva Canada Limitée)

† Comprimés Zyprexa[®] à 2,5 mg (Eli Lilly Canada Inc., Canada) achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Le tableau XII ci-après présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés Teva-Olanzapine (fabriqués par Teva Canada Limitée) et de celle des comprimés ZYPREXA[®] (fabriqués par Eli Lilly Canada), évaluées dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée à l'insu en deux périodes et deux séquences comprenant l'administration d'une dose unique de 15 mg d'olanzapine lors de deux traitements administrés à jeun à 19 sujets de sexe masculin en bonne santé.

TABLEAU XII — DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Comprimés d'olanzapine (N = 19) (1 × 15 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	704,435 724,609 (27)	683,715 704,431 (26)	103,03	98,03 - 108,29
ASC _{0-inf} (ng•h/mL)	905,221 943,372 (31)	891,549 920,367 (27)	101,53	95,47 - 107,98
C _{max} (ng/mL)	25,041 26,189 (35)	23,633 24,474 (30)	105,96	96,35 - 116,52
t _{max} § (h)	3,74 (56)	3,81 (45)		
t _{1/2} § (h)	33,92 (33)	34,86 (20)		

* Comprimés TEVA-OLANZAPINE à 15 mg (Teva Canada Limitée)

† Comprimés Zyprexa® à 15 mg (Eli Lilly Canada Inc., Canada) achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Schizophrénie et troubles apparentés

La preuve que l'administration d'olanzapine par voie orale permet de réduire à court terme les manifestations de la schizophrénie et des troubles psychiques apparentés a été établie dans trois essais cliniques bien contrôlés menés auprès de consultants internes psychotiques qui, au moment de leur admission, présentaient des symptômes correspondants aux critères de schizophrénie du DSM-III-R (et dont la plupart souffraient de symptômes chroniques avec exacerbations aiguës au moment de l'admission), ainsi que dans un essai clinique bien contrôlé mené auprès de consultants internes et de consultants externes qui, au moment de leur admission, présentaient des symptômes correspondants aux critères de schizophrénie, de trouble schizophréniforme ou de trouble schizo-affectif du DSM-III-R. Les résultats de ces essais sont présentés ci-après.

- (1) Un essai de 6 semaines contrôlé par placebo (n = 335) a comparé les effets des trois traitements suivants : olanzapine administrée *qd* aux doses fixes de 5,0 ± 2,5 mg/jour, 10,0 ± 2,5 mg/jour et 15,0 ± 2,5 mg/jour ; halopéridol administré *bid* à la dose de 15 ± 5 mg/jour et placebo. Du point de vue statistique, les deux doses les plus élevées d'olanzapine ont donné des résultats significativement supérieurs à ceux du placebo d'après les échelles BPRS totale (*Brief Psychiatric Rating Scale* [échelle abrégée d'appréciation psychiatrique]), CGI-S (*Clinical Global Impressions – Severity of Illness* [échelle d'évaluation globale de la gravité de la maladie]) et BPRS positive (évaluation des symptômes positifs). De même, la plus élevée des doses d'olanzapine s'est révélée supérieure au placebo et à l'halopéridol eu égard aux scores obtenus à l'échelle SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms* [échelle d'évaluation des symptômes négatifs]). En règle générale, l'efficacité du traitement allait de pair avec l'augmentation de la dose d'olanzapine. Dans le cas de la plus faible des doses (5,0 ± 2,5 mg/jour),

l'olanzapine s'est révélée supérieure au placebo du point de vue numérique, mais non sur le plan statistique (échelle BPRS totale et autres outils d'évaluation globale de la psychopathologie).

- (2) Un essai de 6 semaines contrôlé par placebo (n = 152) a comparé les effets des deux traitements suivants : olanzapine administrée *qd* aux doses fixes de 1 mg/jour et 10 mg/jour et placebo. Du point de vue statistique, la dose de 10 mg/jour d'olanzapine a donné des résultats significativement supérieurs à ceux du placebo d'après les échelles BPRS totale, BPRS positive, CGI-S, PANSS totale, PANSS positive et PANSS négative. Il semble que la dose de 1 mg/jour soit une dose sans effet, aucun outil d'évaluation de la psychopathologie n'ayant montré de différence, ni clinique ni statistique, entre les effets de cette dose et ceux du placebo.
- (3) Un essai de 6 semaines (n = 431) a comparé les effets des trois traitements suivants : olanzapine administrée *qd* aux doses fixes de $5,0 \pm 2,5$ mg/jour, $10,0 \pm 2,5$ mg/jour et $15,0 \pm 2,5$ mg/jour ; olanzapine administrée à la dose de 1 mg/jour *qd* et halopéridol administré *bid* à la dose de 15 ± 5 mg/jour. Les outils de mesure de l'efficacité n'ont fait ressortir aucune différence entre les traitements, sauf dans le cas de la plus forte dose d'olanzapine, dont les effets se sont avérés significativement supérieurs, sur le plan statistique, à ceux de la dose de 1 mg/jour d'après les échelles BPRS positive, PANSS positive et CGI-S.
- (4) Un essai de 6 semaines (n = 1996 ; répartition aléatoire des patients dans les proportions olanzapine/halopéridol – 2 : 1) a comparé les effets des deux traitements suivants, administrés aux doses comprises dans les intervalles posologiques cités : olanzapine (5 à 20 mg/jour *qd*) et halopéridol (5 à 20 mg/jour *qd*). Les doses modales moyennes aiguës (chez les patients ayant reçu le traitement pendant au moins 3 semaines) étaient de 13,2 mg/jour dans le cas de l'olanzapine et de 11,8 mg/jour dans celui de l'halopéridol. Statistiquement significative, la supériorité de l'olanzapine sur l'halopéridol a été constatée avec les 4 échelles suivantes : BPRS totale, BPRS négative, PANSS négative et CGI-S. L'olanzapine s'est également révélée significativement supérieure à l'halopéridol, sur le plan statistique, à l'échelle MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*). Toutefois, la validité de cette échelle chez les patients atteints de schizophrénie n'est pas établie.
- (5) L'efficacité de l'olanzapine dans le traitement à long terme de la psychose (> 6 semaines) a été évaluée dans 3 essais de prolongation (traitement d'entretien faisant suite aux traitements de courte durée 1, 3 et 4 décrits ci-dessus) à double insu contrôlés par placebo. Les patients ayant présenté une amélioration clinique satisfaisante par suite du traitement à double insu de courte durée ont continué à recevoir la même dose dans le cadre d'un essai de prolongation du traitement, également à double insu. Le maintien prolongé de la réponse au traitement (définie comme une réduction des signes et symptômes telle, que le patient n'avait plus besoin d'être hospitalisé) a été comparé en fonction du temps (894 patients traités par l'olanzapine pendant une durée médiane de 237 jours). Le pourcentage de patients ayant répondu au traitement d'entretien pendant 1 an a été

comparé. La supériorité statistiquement significative de l'olanzapine sur le placebo et sur les agents de comparaison actifs a été constatée dans l'essai contrôlé par placebo dans le premier cas et dans les 3 essais contrôlés par agent de comparaison actif dans le second.

Résumé des essais sur la schizophrénie et les troubles apparentés

Bien qu'à raison de 5 mg/jour, l'olanzapine n'ait pas produit de résultats statistiquement supérieurs à ceux du placebo (voir (1) ci-dessus), à court terme, certains patients ont bien répondu à cette dose et ont continué de la recevoir dans la phase de prolongation de 1 an.

Les essais présentés ci-dessus (dont l'essai de prolongation ouvert) ainsi que les essais additionnels menés chez des patients âgés atteints de démence dégénérative primaire de type Alzheimer constituent la principale base de données (n = 2500 patients traités par l'olanzapine, correspondant à 1122,2 années-patients ; n = 810 patients traités par halopéridol, correspondant à 193,0 années-patients ; n = 236 patients traités par placebo, correspondant à 27,1 années-patients).

Essais sur le trouble bipolaire

Manie liée au trouble bipolaire

L'efficacité de l'olanzapine administrée par voie orale pour traiter les symptômes aigus de la manie liée au trouble bipolaire a été prouvée dans 5 études contrôlées, soit 2 études contrôlées par placebo, 2 études contrôlées par agent de comparaison actif et une étude comportant un traitement combiné. Tous les patients admis dans ces études avaient un diagnostic de trouble bipolaire I et présentaient un épisode maniaque ou mixte aigu (avec ou sans caractéristiques psychotiques) selon les critères d'évaluation clinique du DSM-IV, épisode confirmé par le SCID-P (*Structured Clinical Interview for the Diagnosis and Statistical Manual*).

(1) ***Essais contrôlés par placebo*** : Les 2 essais contrôlés par placebo ont comparé l'efficacité de l'olanzapine à celle du placebo dans le traitement des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire, mesurée par la variation moyenne du score total Y-MRS (RADO) entre le début de l'étude et son terme 3 (n = 70 et n = 69 respectivement) et 4 semaines (n = 60 et n = 55 respectivement) plus tard. Comme en témoignent les résultats ci-dessous, ces essais ont prouvé que l'efficacité de l'olanzapine était supérieure à celle du placebo.

- Dans chaque étude, l'olanzapine administrée aux doses de 5 à 20 mg/jour s'est avérée statistiquement plus efficace que le placebo pour améliorer les symptômes de manie (p = 0,019 et p < 0,001 respectivement).
- Dans chaque étude, le pourcentage de patients ayant répondu au traitement (réduction du score total Y-MRS \geq 50 %) était, du point de vue statistique, significativement plus élevé parmi les sujets sous olanzapine (48,6 % et 64,8 % respectivement) que parmi les sujets sous placebo (24,2 % et 42,9 % respectivement) (p = 0,004 et p = 0,023 respectivement).
- Dans chaque étude, le pourcentage de patients en rémission clinique (score total Y-MRS \leq 12 au terme de l'essai) était, du point de vue statistique, significativement plus élevé parmi les sujets sous olanzapine (45,7 % et 61,1 % respectivement) que

parmi les sujets sous placebo (25,8 % et 35,7 % respectivement) ($p = 0,020$ et $p = 0,013$ respectivement).

- L'olanzapine était à peu près aussi efficace dans chacun des sous-types de manie liée au trouble bipolaire, par exemple pour les patients ayant des antécédents de troubles à cycles rapides, avec ou sans caractéristiques psychotiques, ou les patients atteints de trouble bipolaire maniaque ou mixte.

(2) **Essais avec agent de comparaison actif** : Deux essais avec agent de comparaison actif ont été menés.

(a) Le premier a comparé l'efficacité de l'olanzapine à celle du divalproex dans le traitement des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire. Pour ce faire, les chercheurs ont évalué la variation moyenne du score total à l'échelle Y-MRS (RADO) entre le début de l'étude et son terme. Il s'agissait d'une étude à double insu de 3 semaines comprenant une phase de prolongation, à double insu également, de 11 mois, dont le point d'aboutissement primaire consistait à démontrer la non-infériorité de l'olanzapine par rapport au divalproex après 3 semaines de traitement. Les patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir l'olanzapine (5 à 20 mg/jour, $n = 125$), l'autre, le divalproex (500 à 2500 mg/jour, $n = 126$). Les principaux résultats obtenus sont les suivants.

- Comme en témoigne la variation du score Y-MRS après 3 semaines, l'olanzapine s'est révélée statistiquement supérieure au divalproex pour ce qui est d'améliorer les symptômes de manie (amélioration moyenne de 13,4 et 10,4 points respectivement, $p = 0,028$).
- La proportion de patients satisfaisant aux critères de réponse n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (olanzapine : 54,4 %, divalproex : 42,3 %, $p = 0,059$).
- La proportion de patients en rémission clinique était significativement plus élevée dans le groupe recevant l'olanzapine (47,2 %) que dans le groupe recevant le divalproex (34,1 %) ($p = 0,039$).

(b) Le deuxième a comparé l'efficacité de l'olanzapine à celle de l'halopéridol dans le traitement des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire. Pour ce faire, les chercheurs ont évalué la proportion de patients ayant présenté une rémission des symptômes maniaques et dépressifs après 6 semaines, rémission prédéfinie de la manière suivante : 1) amélioration de la symptomatologie clinique des symptômes maniaques et dépressifs ; 2) réduction spécifique des scores totaux aux échelles Y-MRS et HAMD-21 ; 3) traitement expérimental toujours en cours à la 6^e semaine. Il s'agissait d'une étude comprenant une phase de traitement à double insu de 6 semaines suivie d'une phase de maintien de la réponse, de 6 semaines et à double insu également, en l'absence de témoins placebos. Les patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir l'olanzapine (5 à 20 mg/jour, $n = 234$), l'autre, l'halopéridol (3 à 15 mg/jour, $n = 219$). Les principaux résultats de cet essai sont les suivants.

- En ce qui a trait à l'amélioration des symptômes maniaques, l'efficacité de l'olanzapine et celle de l'halopéridol étaient comparables.
- Une importante proportion de patients a répondu au traitement dans les deux groupes, la réponse clinique étant définie comme une amélioration ≥ 50 % du score total à l'échelle Y-MRS entre le début de l'étude et son terme. À la fin de la première phase, 72,3 % des patients sous olanzapine et 74,2 % des patients sous halopéridol avaient satisfait aux critères de réponse, et à la fin de la seconde, presque tous étaient considérés avoir répondu (96,3 % des 160 patients sous olanzapine et 94,1 % des 136 sous halopéridol).
- La proportion des patients en rémission symptomatique à la fin de la première phase (6 semaines) était semblable dans les deux groupes (olanzapine : 52,1 %, halopéridol : 46,1 %, $p = 0,152$). Parmi ceux qui y étaient entrés sans avoir connu de rémission après 6 semaines de traitement, beaucoup plus nombreux ont été les patients sous olanzapine (68,3 %) que sous halopéridol (41,0 %) à en présenter une à la fin de la deuxième phase de l'essai ($p = 0,014$).
- L'amélioration des symptômes maniaques des patients sous olanzapine s'est poursuivie jusqu'à atteindre le seuil de signification statistique.
- L'efficacité de l'olanzapine était, du point de vue statistique, significativement plus élevée que celle de l'halopéridol chez les patients ne présentant pas de caractéristiques psychotiques (proportion des sujets en rémission à la fin de la première phase : 56,7 % des 104 patients sous olanzapine p/r à 41,6 % des 89 patients sous halopéridol, $p = 0,043$).

(3) **Essai avec traitement concomitant** : Cet essai a comparé l'efficacité de l'olanzapine administrée en concomitance avec du valproate ou du lithium (traitement combiné, $n = 229$) à celle du valproate ou du lithium administrés seuls (monothérapie, $n = 115$) dans le traitement des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire. Pour ce faire, les chercheurs ont évalué la variation moyenne du score total à l'échelle Y-MRS (RADO) entre le début de l'étude et son terme. Les principaux résultats de cet essai de 6 semaines à double insu comprenant une deuxième phase à double insu de 18 mois avec nouvelle répartition aléatoire des patients sont les suivants.

- L'amélioration des symptômes maniaques était significativement meilleure avec le traitement combiné (olanzapine + valproate ou lithium : 13,1 points) qu'avec le traitement monothérapeutique (valproate ou lithium uniquement : 9,1 points) ($p = 0,003$).
- Le pourcentage de patients ayant présenté une réponse clinique était, du point de vue statistique, significativement plus élevé parmi les sujets sous traitement combiné (67,7 %) que sous lithium seul ou valproate seul (44,7 %) ($p < 0,001$).
- Le pourcentage de patients en rémission clinique était, du point de vue statistique, significativement plus élevé parmi les sujets sous traitement combiné (78,6 %) que sous lithium seul ou valproate seul (65,8 %) ($p = 0,012$).
- Une différence statistiquement significative sépare le temps écoulé avant l'obtention de la rémission avec le traitement combiné et le traitement monothérapeutique

($p = 0,002$), le délai médian ayant été estimé à 14 jours dans le premier cas et à 22 dans le second.

Traitement d'entretien du trouble bipolaire

L'efficacité de l'olanzapine administrée seule par voie orale dans le traitement d'entretien du trouble bipolaire chez les patients ayant répondu au traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes a été prouvée dans deux essais contrôlés d'une durée de 1 an mesurant le « temps écoulé avant la survenue d'un certain événement ». Le premier essai était contrôlé par placebo et le deuxième, par l'administration de lithium seul.

Tous les patients admis dans ces études avaient un diagnostic de trouble bipolaire I et présentaient un épisode maniaque ou mixte aigu (avec ou sans caractéristiques psychotiques) correspondant aux critères du DSM-IV.

Critères communs aux deux études : Pour être répartis aléatoirement dans la phase de traitement d'entretien à double insu visant à observer les cas de rechute telle que définie dans l'étude, les patients devaient, durant le traitement ouvert par l'olanzapine (ou olanzapine plus lithium dans l'étude avec agent de comparaison), avoir satisfait aux critères de réponse définis par l'étude (score total ≤ 12 à l'échelle Y-MR et score total ≤ 8 à l'échelle HAMD-21). La posologie était variable (olanzapine : 5 à 20 mg/jour ; taux sériques de lithium : 0,6 à 1,2 mEq/L).

Toute rechute symptomatique du trouble bipolaire, manie ou dépression, était considérée comme critère de sortie. A été définie comme rechute symptomatique de la manie l'atteinte d'un score total ≥ 15 à l'échelle Y-MRS et comme rechute symptomatique de dépression l'atteinte d'un score total ≥ 15 à l'échelle HAMD-21. Ces définitions comprenaient également l'hospitalisation en raison de manie ou de dépression, mais pour l'étude avec témoins placebos seulement. Par conséquent, la variable d'efficacité primaire était l'incidence et le délai de survenue d'une rechute symptomatique du trouble bipolaire, d'après l'analyse de la courbe temps écoulé avant la survenue de la rechute selon la méthode de Kaplan-Meier.

1) Essai contrôlé par placebo

Cette étude a comparé l'efficacité de l'olanzapine à celle du placebo dans le traitement d'entretien des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire. Pour ce faire, les chercheurs ont évalué l'incidence et le délai de survenue d'une rechute symptomatique du trouble bipolaire à l'aide de l'analyse des courbes de survie. Dans cette étude, 361 patients ayant préalablement satisfait aux critères de réponse pendant 16 jours en moyenne ont été répartis aléatoirement en deux groupes, l'un devant continuer de recevoir la même dose d'olanzapine ($n = 225$), l'autre, un placebo ($n = 136$). Cela fait, les chercheurs ont surveillé l'apparition de rechutes sur une période allant jusqu'à un an.

Les principaux résultats de cet essai sont indiqués ci-après.

- La figure 1 présente, pour les deux groupes, un graphique du nombre total de patients ayant quitté l'étude (en raison d'une rechute, d'effets indésirables ou d'autres facteurs) en fonction du temps sur une période de 1 an. Le pourcentage de patients prenant toujours part à l'étude

(c.-à-d. qui n'ont pas connu de rechute ou ne se sont pas retirés pour une raison quelconque) peut être apprécié à t = 3, 6, 9 et 12 mois ; à la fin de l'étude, cette valeur était de 24 % (n = 53) dans le cas des patients sous olanzapine et de 10 % (n = 13) dans celui des patients sous placebo. Le temps correspondant au moment où 50 % des sujets avaient quitté l'étude pour une raison ou une autre était de 59 jours dans le cas des patients sous olanzapine comparativement à 23 jours dans celui des patients sous placebo.

- La figure 2 présente, pour les deux groupes, un graphique du nombre total de patients ayant quitté l'étude (en raison uniquement d'une rechute du trouble bipolaire, les autres abandons ayant été exclus du calcul) en fonction du temps sur une période de 1 an. La supériorité de l'olanzapine sur le placebo peut y être observée et en ce qui a trait à l'incidence de rechutes du trouble bipolaire (46,7 % p/r à 80,1 % respectivement), et en ce qui concerne le délai médian de survenue de ces rechutes (174 jours p/r à 22 jours respectivement). Fait à souligner, l'incidence élevée de rechutes parmi les patients sous placebo n'a rien de surprenant compte tenu du peu de temps pendant lequel ces patients avaient satisfait aux critères de réponse avant la répartition aléatoire des sujets.
- Les figures 2a et 2b présentent un graphique du pourcentage de patients en fonction du temps écoulé avant une rechute des symptômes de manie ou de dépression, lesquels témoignent de l'efficacité de l'olanzapine, qui a présenté, par rapport au placebo, un avantage significativement supérieur sur le plan statistique, davantage cependant dans le cas de la manie que dans celui de la dépression.

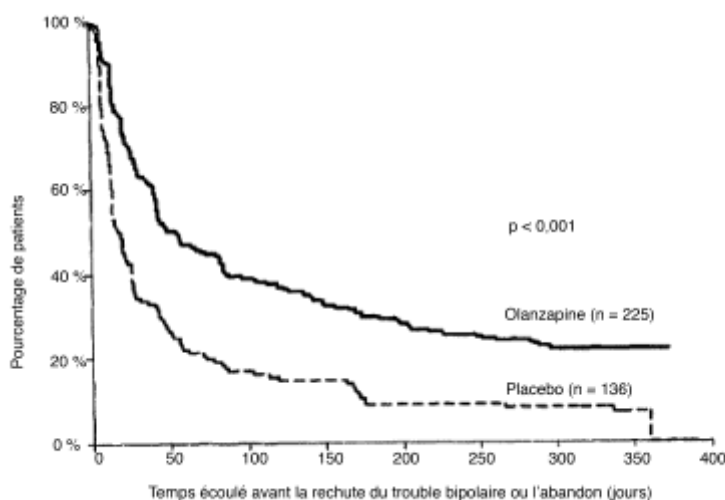


Figure 1. Temps écoulé avant la rechute du trouble bipolaire ou l'abandon du traitement. Étude HGHL; Phase de traitement à double insu.

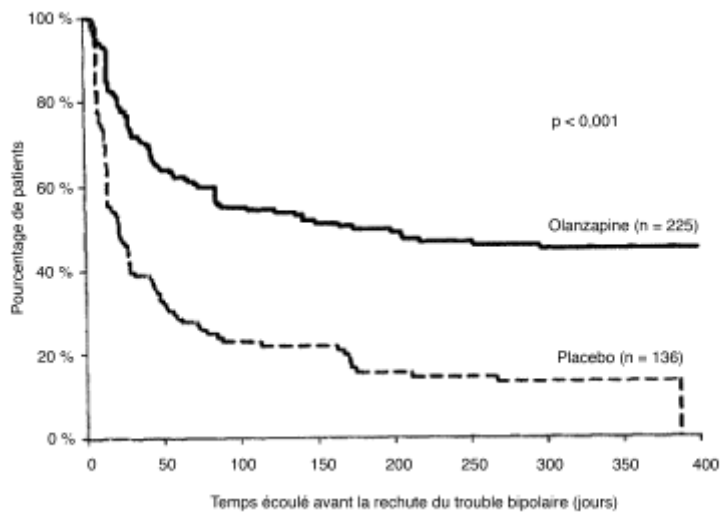


Figure 2. Temps écoulé avant la rechute symptomatique du trouble bipolaire (comprenant l'hospitalisation). Étude HGHL; Phase de traitement à double insu.

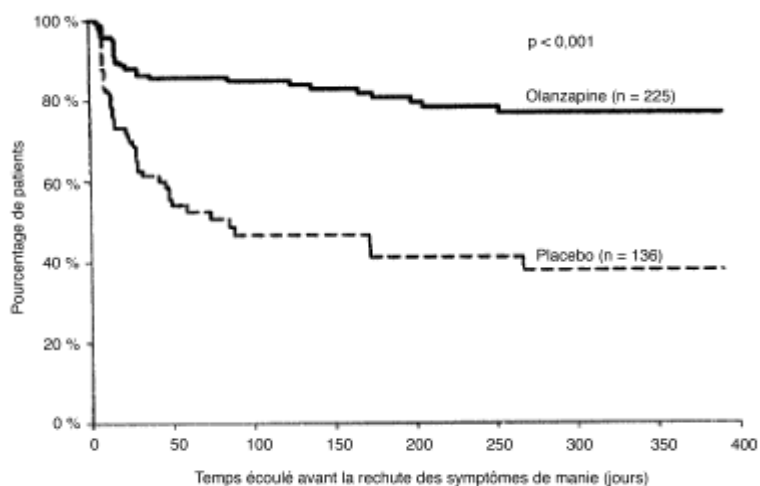


Figure 2a. Temps écoulé avant la rechute des symptômes de manie (comprenant l'hospitalisation). Étude HGHL; Phase de traitement à double insu.

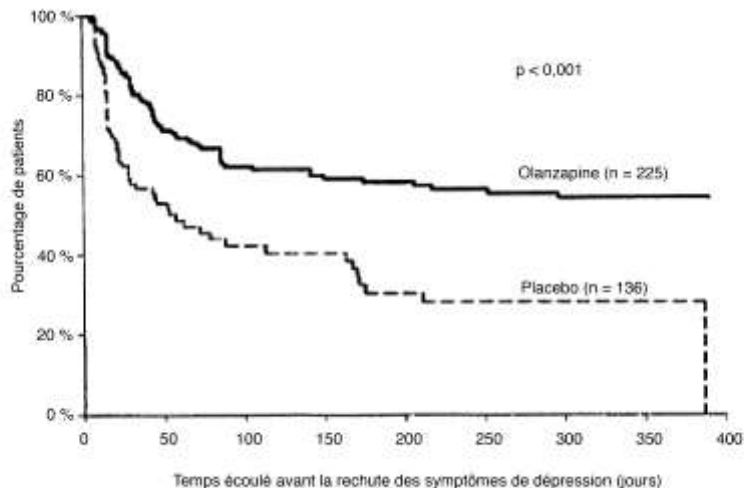


Figure 2b. Temps écoulé avant la rechute des symptômes de dépression (comprenant l'hospitalisation). Étude HGHL; Phase de traitement à double insu.

2) Essai avec agent de comparaison actif

Cette étude a comparé l'efficacité de l'olanzapine à celle du lithium dans le traitement d'entretien des épisodes maniaques ou mixtes du trouble bipolaire. Pour ce faire, les chercheurs ont d'abord utilisé une méthodologie de non-infériorité destinée à évaluer l'incidence de rechutes du trouble bipolaire et, ensuite, ils ont évalué le délai de survenu des rechutes à l'aide de l'analyse des courbes de survie. Dans cette étude, 543 patients ayant préalablement satisfait aux critères de réponse pendant 20 jours en moyenne ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir l'olanzapine plus un placebo (n = 217), l'autre, du lithium plus un placebo (n = 214). Cela fait, les chercheurs ont surveillé l'apparition de rechutes sur une période allant jusqu'à un an. Le premier mois de la période à double insu était une période d'ajustement progressif, afin de permettre un sevrage graduel du traitement lithique. La marge de non-infériorité utilisée dans cette étude était de $\pm 20\%$ de l'efficacité observée dans la population de référence.

Les principaux résultats de cette étude sont les suivants.

- La figure 3 présente, pour les deux groupes, un graphique du nombre total de patients ayant quitté l'étude (en raison d'une rechute, d'effets indésirables ou d'autres facteurs) en fonction du temps sur une période de 1 an. Le pourcentage de patients prenant toujours part à l'étude (c.-à-d. qui n'ont pas connu de rechute ou ne se sont pas retirés pour une raison quelconque) peut être apprécié à t = 3, 6, 9 et 12 mois ; à la fin de l'étude, cette valeur était de 42 % (n = 94) dans le cas des patients sous olanzapine et de 28 % (n = 61) dans celui des patients sous lithium. Le temps correspondant au moment où 50 % des sujets avaient quitté l'étude pour une raison ou une autre était de 255 jours dans le cas des patients sous olanzapine comparativement à 192 jours dans celui des patients sous lithium.

- La figure 4 présente, pour les deux groupes, un graphique du nombre total de patients ayant quitté l'étude (en raison uniquement d'une rechute du trouble bipolaire, les autres abandons ayant été exclus du calcul) en fonction du temps sur une période de 1 an. La non-infériorité de l'olanzapine sur le lithium peut y être observée et en ce qui a trait à l'incidence de rechutes du trouble bipolaire (30,0 % p/r à 38,8 % respectivement), et en ce qui concerne au temps écoulé avant que 25 % ne connaissent ces rechutes (122 jours p/r à 143 jours respectivement).
- Fait à remarquer dans la figure 4, le taux de rechutes était plus élevé avec l'olanzapine durant les cinq premiers mois environ de l'étude, mais par la suite, le taux de rechutes observé chez les patients sous lithium s'est mis à augmenter alors qu'il s'est stabilisé chez les patients sous olanzapine.
- Les figures 4a et 4b présentent un graphique du pourcentage de patients en fonction du temps écoulé avant une rechute des symptômes de manie ou de dépression. On y constate que, sur le plan statistique, l'olanzapine procure un avantage significativement supérieur par rapport au lithium en ce qui a trait aux rechutes des symptômes de manie et que pour qui est des rechutes des symptômes de dépression, elle n'est pas inférieure au lithium.

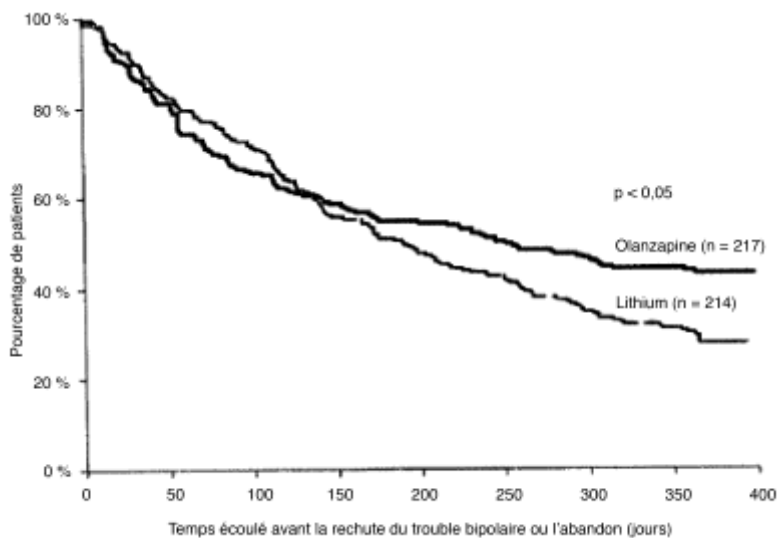


Figure 3. Temps écoulé avant la rechute du trouble bipolaire ou l'abandon du traitement. Étude HGHT; Phase de traitement à double insu.

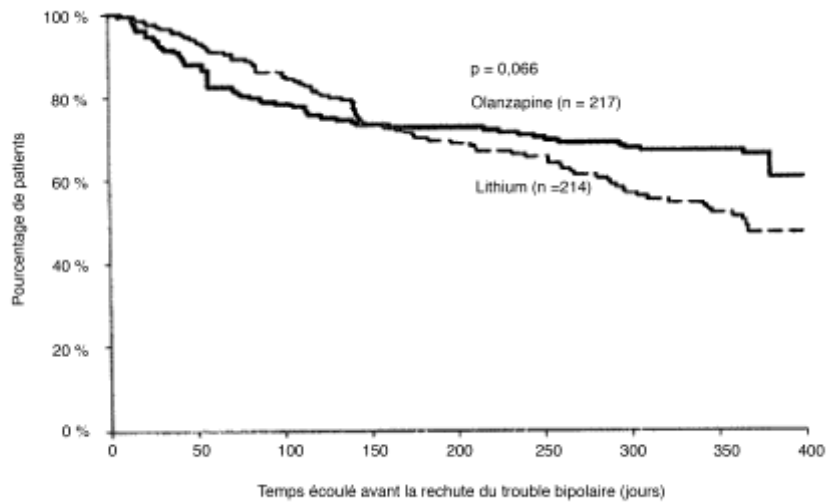


Figure 4. Temps écoulé avant la rechute symptomatique du trouble bipolaire. Étude HGHT; Phase de traitement à double insu.

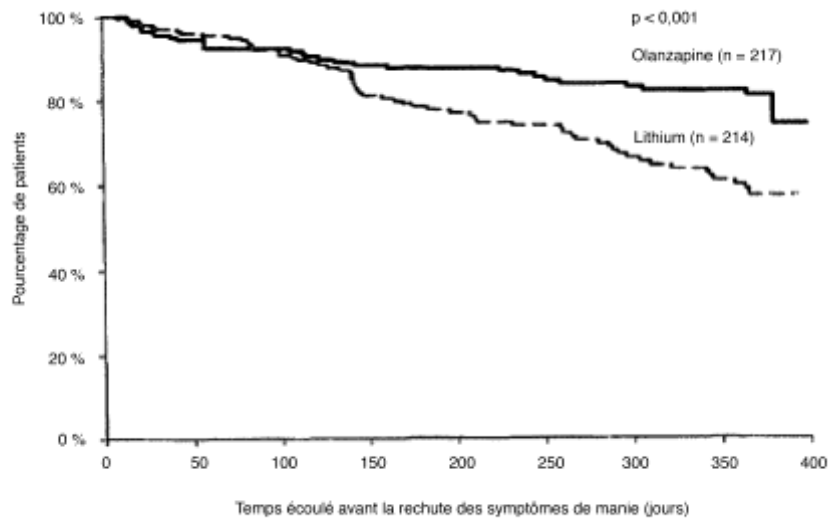


Figure 4a. Temps écoulé avant la rechute des symptômes de manie. Étude HGHT; Phase de traitement à double insu.

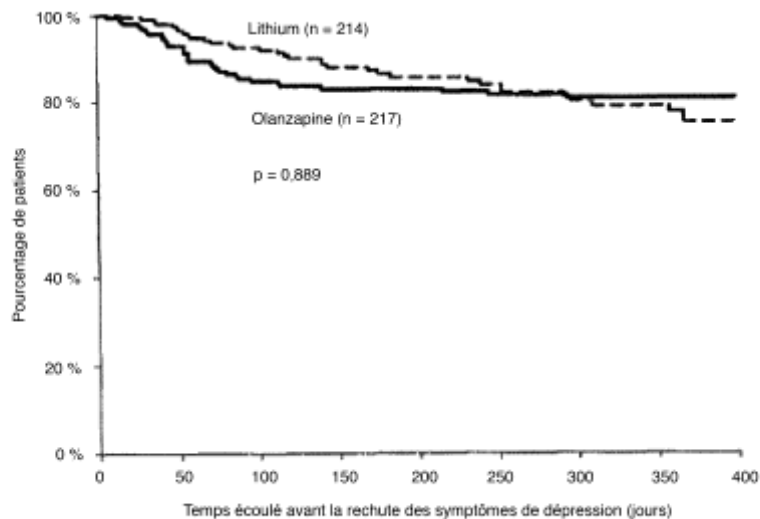


Figure 4b. Temps écoulé avant la rechute des symptômes de dépression. Étude HGHT; Phase de traitement à double insu.

Résumé des essais 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 ce qui a trait à l'amélioration de la symptomatologie des épisodes maniaques chez les patients atteints de trouble bipolaire I, d'épisodes maniaques ou mixtes, avec ou sans symptômes psychotiques et avec ou sans antécédents de troubles à cycles rapides. Si l'on en juge d'après le temps médian écoulé avant la survenue de la rémission, estimé par l'analyse de Kaplan-Meier, le début d'action de l'olanzapine est plus rapide que celui du divalproex et semblable à celui de l'halopéridol. L'ajout d'olanzapine au schéma thérapeutique améliore l'état des patients qui ne répondent pas au lithium ou au valproate. L'olanzapine n'est pas associée à l'induction ou à l'aggravation des symptômes de dépression.

Traitement d'entretien du trouble bipolaire : L'utilisation de l'olanzapine en monothérapie pour le traitement d'entretien du trouble bipolaire chez les patients ayant préalablement répondu au traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes par l'olanzapine est étayée par deux études contrôlées d'une durée de un an. D'après l'analyse des courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier, l'olanzapine est supérieure au placebo et n'est pas inférieure au lithium tant en ce qui a trait à l'incidence de rechutes du trouble bipolaire sur une période de un an qu'au temps écoulé avant pareille rechute.

Études de biodisponibilité comparatives

La bioéquivalence entre les comprimés à 15 mg et à 20 mg et l'administration multiple de comprimés à 5 mg a été clairement démontrée dans deux études distinctes. Toutes ces préparations sont bien absorbées et sont entièrement interchangeables.

Tableau XIV — Sommaire des données de biodisponibilité comparative

PARAMÈTRE	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Comprimé d'olanzapine à 15 mg	Comprimés d'olanzapine 3 × 5 mg	
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	820,0 833,1 (19,1)	841,2 862,3 (23,2)	97,5
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	678,7 690,7 (20,2)	676,6 690,0 (20,7)	100,3
ASC _{0-∞} (ng•h/mL)	875,3 891,5 (20,3)	899,6 925,7 (24,6)	97,3
C _{max} (ng/mL)	21,2 21,6 (19,9)	21,4 21,9 (21,2)	98,9
t _{max} ^a (h)	— 6,1 (73,4)	— 5,7 (36,6)	—
t _{1/2} ^a (h)	— 33,7 (20,0)	— 36,6 (19,1)	—

N = 14 sujets (7/14 femmes ; 12/14 non fumeurs)

^a Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

PARAMÈTRE	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Comprimé d'olanzapine à 20 mg	Comprimés d'olanzapine 4 × 5 mg	
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	522,0 557,6 (37,4)	509,7 538,3 (33,6)	102,4
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	459,4 487,2 (35,5)	446,6 470,4 (32,8)	102,8
ASC _{0-∞} (ng•h/mL)	538,3 574,4 (37,2)	525,4 555,3 (33,6)	102,4
C _{max} (ng/mL)	17,9 18,7 (31,5)	19,5 20,5 (33,0)	91,9
t _{max} ^a (h)	— 6,1 (42,1)	— 4,3 (51,3)	—
t _{1/2} ^a (h)	— 26,5 (17,1)	— 27,1 (19,0)	—

N = 14 sujets (14/14 hommes; 14/14 fumeurs)

^a Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Affinité in vitro pour divers récepteurs

Le tableau XV présente une comparaison de l'affinité de l'olanzapine et de celle de la clozapine et de l'halopéridol pour divers récepteurs. Le profil de liaison aux récepteurs de l'olanzapine présente des similarités avec celui de la clozapine, mais l'olanzapine possède une plus forte affinité pour les récepteurs D₁ et D₂ que la clozapine et une affinité plus faible pour deux autres récepteurs. En ce qui a trait aux sous-types de récepteurs 5-HT, les deux agents ont plus d'affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. Le rapport entre l'activité au récepteur 5-HT_{2A} et l'activité au récepteur D₂ est légèrement moins élevé dans le cas de l'olanzapine que dans celui de la clozapine, cependant l'olanzapine demeure quand même deux fois plus active au récepteur 5-HT_{2A} qu'au récepteur D₂. Les deux composés ont également une forte affinité pour les récepteurs muscariniques, en particulier pour le sous-type M₁. Les constantes d'affinité (K_i, nM) de l'olanzapine, de la clozapine et de l'halopéridol sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XV — Constantes d'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 récepteurs gabaergiques (GABA_A) et bêta-adrénergiques, de même qu'aux récepteurs des benzodiazépines. Elle interagit cependant avec les récepteurs D₄ (K_i = 27 nM).

Des études biochimiques ont été menées *in vivo* afin de confirmer les données concernant la liaison de l'olanzapine à divers récepteurs et de vérifier les conséquences de ces interactions.

Études neuroendocriniennes *in vivo*

Il a été démontré que certains mécanismes à médiation sérotoninergique ou dopaminergique peuvent élever les concentrations de corticostérone chez le rat. L'olanzapine contrecarre l'augmentation des taux de corticostérone provoquée par la stimulation des récepteurs 5-HT (induite par la quipazine) (DE₅₀ = 0,57 mg/kg) ou des récepteurs dopaminergiques D₂ (induite par le pergolide) (DE₅₀ = 3 mg/kg). Ces résultats montrent que l'olanzapine exerce une activité plus élevée sur les récepteurs 5-HT que sur les récepteurs D₂ *in vivo*. Ces résultats apportent une notion supplémentaire aux études comportementales qui montrent que l'olanzapine contrecarre de manière préférentielle la réponse induite par la 5-HT.

Effets pharmacologiques *in vivo* sur le comportement

Conformément aux prévisions basées sur les données biochimiques, le profil pharmacologique de l'olanzapine observé dans les études comportementales est étendu.

L'olanzapine bloque le comportement d'escalade induit par l'apomorphine, effet pour lequel la DE₅₀ est d'environ 5 mg/kg. Or il a déjà été démontré que le déclenchement de ce comportement nécessite l'activation de chacun des récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂. Par conséquent, ce résultat indique que l'olanzapine possède à l'endroit des récepteurs dopaminergiques une activité *in vivo* antagoniste.

Une deuxième étude, menée chez la souris, a examiné la capacité de l'olanzapine à bloquer les secousses de la tête induites par le 5-hydroxytryptophane (5-HTP), effet dont la médiation procède probablement des récepteurs 5-HT₂. L'olanzapine a produit une réduction dose-

dépendante de ce type de secousses, effet pour lequel la DE₅₀ a été d'environ 2 mg/kg. L'olanzapine bloque davantage les secousses de la tête que le comportement d'escalade, ce qui montre qu'elle agit davantage sur les récepteurs 5-HT *in vivo* que sur les récepteurs dopaminergiques. Ces résultats cadrent avec ceux obtenus dans les études menées chez le rat, qui montrent que l'olanzapine contrecarre davantage l'augmentation des taux de corticostérone provoquée par la stimulation des récepteurs 5-HT que celle provoquée par la stimulation des récepteurs dopaminergiques (Moore et coll., 1993).

L'administration de doses d'olanzapine de 2,5 à 10 mg/kg a produit une réduction significative des tremblements induits par l'oxotrémorine chez la souris (DE₅₀ = 3 mg/kg). Ces résultats montrent que l'olanzapine exerce une activité anticholinergique *in vivo* à des doses qui contrecarrent également les effets induits par la stimulation dopaminergique.

L'inhibition de la réaction d'évitement conditionnelle a été largement utilisée comme test pour prédire le potentiel antipsychotique d'un composé, tandis que l'induction de la catalepsie chez le rat est associée à la survenue de symptômes extrapyramidaux en clinique. Le tableau XVI présente la DE₅₀ de divers agents relativement à l'inhibition de la réaction d'évitement conditionnelle ou à l'induction de la catalepsie chez le rat.

Tableau XVI — Effets de l'olanzapine et de l'halopéridol sur la réaction d'évitement conditionnelle (RÉC) et l'induction de la catalepsie (CAT) chez le rat Lister Hooded

Composé	RÉC	CAT	Rapport
Olanzapine	5,6 (4,6 – 6,8)	23 (18,7 – 29,0)	4,1
Halopéridol	0,28 (0,24 – 0,33)	0,74 (0,6 – 0,9)	2,6

Remarque : Les résultats sont exprimés sous forme de DE₅₀ (mg/kg p.o.) accompagnée de l'IC₉₅ % entre parenthèses. Le rapport correspond à la fraction DE_{50CAT}/DE_{50RÉC}.

Bien que l'olanzapine induise la catalepsie, ce phénomène ne se produit qu'en doses supérieures aux doses requises pour inhiber la réaction d'évitement conditionnelle.

Plusieurs comptes rendus ont montré que les effets de la clozapine, agent « atypique », sur le comportement contrôlé pendant une période donnée (schedule-controlled behaviour) sont différents de ceux des antipsychotiques « typiques ». Dans le test de conflit chez le rat ou le pigeon, l'olanzapine, la clozapine et le chlordiazépoxyde ont entraîné les changements caractéristiques du taux de réponses associés aux anxiolytiques, mais l'effet de l'olanzapine et de la clozapine était inférieur à celui du chlordiazépoxyde. Le taux élevé de réponse produite par la récompense a diminué ou est demeuré invariable avec les trois agents, tandis que pendant la période sans stimulus, et plus particulièrement pendant la période de conflit, il a augmenté. Au contraire, ce type de profil n'a pas été observé avec l'halopéridol, antipsychotique « typique » qui n'a fait que diminuer le taux de réponse dans tous les cas (récompense, absence de stimulus et conflit). Ces données confirment encore plus le caractère « atypique » de l'olanzapine.

Études électrophysiologiques *in vivo*

Les antipsychotiques « typiques », comme l'halopéridol, réduisent les décharges spontanées des neurones dopaminergiques des aires A9 et A10 du SNC après administration chronique. On croit que l'aire A9 (aire nigrostriée) est associée aux perturbations motrices extrapyramidales et que l'aire A10 (aire mésolimbique) est associée à l'activité antipsychotique de ces composés. Or l'olanzapine (à raison de 10 ou 20 mg/kg s.c. pendant 21 jours) a produit une réduction significative du nombre de décharges des neurones dopaminergiques de l'aire A10, tandis que le nombre de neurones spontanément actifs de l'aire A9 a soit augmenté ou est demeuré constant. Ces résultats sont très semblables aux résultats rapportés précédemment concernant la clozapine et confirment une fois de plus le caractère « atypique » du profil pharmacologique de l'olanzapine.

Métabolisme chez l'humain et chez l'animal

Les voies métaboliques de l'olanzapine chez les animaux utilisés pour les évaluations toxicologiques (souris, chien et rat) sont l'hydroxylation aromatique (formation de métabolites phénoliques ou de leurs glucuronoconjugués), l'oxydation allylique (alkylique), la *N*-désalkylation et la *N*-oxydation.

Bien qu'il existe des similitudes entre le devenir métabolique de l'olanzapine observé chez l'animal (souris, chien et rat) et celui observé chez l'être humain, p. ex. 2-alkylhydroxylation, *N*-désalkylation et *N*-oxydation, deux différences importantes doivent être notées. Tout d'abord, la glucuronidation directe, qui donne principalement lieu à la formation du 10-*N*-glucuronoconjugué et, dans une moindre mesure, du 4'-*N*-glucuronoconjugué, est une importante voie métabolique chez l'homme. Or exception faite d'une quantité infinitésimale de 10-*N*-glucuronoconjugué urinaire chez le chien, ces *N*-glucuronoconjugués ne sont pas observés chez l'animal. En second lieu, les métabolites issus de l'oxydation aromatique ne se retrouvent dans aucun des liquides biologiques chez l'homme. Il semble que la 10-*N*-glucuronoconjugaion n'ait également pas lieu chez le singe et que, comme chez l'homme, on ne retrouve pas de métabolites résultant de l'oxydation du noyau aromatique chez cette espèce.

TOXICOLOGIE

L'olanzapine a fait l'objet de toute une série d'études de toxicité (toxicité aiguë, subchronique, chronique, génotoxicité, toxicité pour la reproduction, pouvoir oncogène) destinées à en étayer les essais cliniques. Dans la majorité de ces études, l'olanzapine a été administrée par voie orale sous forme de suspension aqueuse contenant 5 % à 10 % d'acacia chez les rongeurs, le lapin et le singe, et sous forme de capsules renfermant le produit pur chez le chien.

Les principaux effets observés chez les animaux de laboratoire traités par l'olanzapine sont la dépression du SNC et des effets anticholinergiques reliés aux propriétés pharmacologiques du médicament. En ce qui a trait à la dépression du SNC toutefois, une tolérance au médicament est apparue après administration de doses répétées. Une diminution du gain pondéral a systématiquement été observée chez les souris et les rats ayant reçu respectivement 30 et 4 mg/kg/jour. Des effets sur les paramètres hématologiques ont été observés chez chaque espèce soumise au traitement dans les études comprenant l'administration doses répétées. Les rats ayant

reçu 16 mg/kg/jour ont présenté une diminution du nombre de lymphocytes et de neutrophiles ainsi qu'une atrophie de la moelle osseuse cadrant avec la réduction marquée du gain pondéral. Les souris ayant reçu 3 mg/kg/jour ont présenté une leucopénie due principalement à une lymphocytopenie, mais également associée à une neutropénie. Une nécrose lymphoïde du thymus et de la rate a été notée chez les souris ayant reçu ≥ 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 ayant reçu 8 ou 10 mg/kg/jour. Chez certains chiens victimes d'une neutropénie due à l'olanzapine, la réponse de la moelle osseuse à l'olanzapine comportait un nombre de granulocytes en phase de maturation plus faible que prévu. Le nombre de cellules souches et de cellules proliférantes était cependant normal. Aucun effet hématologique associé à l'olanzapine n'a été observé chez les chiens ayant reçu 2 ou 5 mg/kg/jour.

Cadrant avec l'augmentation des concentrations de prolactine observée chez le rat, une diminution du poids des ovaires et de l'utérus a été observée chez les femelles. Les modifications histopathologiques de la morphologie des glandes mammaires et de l'épithélium du vagin, de même que la prévalence accrue des follicules ovariens sont également des manifestations cadrant avec l'augmentation des concentrations de prolactine. Les modifications histopathologiques observées chez le rat ont rétrogradé après l'interruption du traitement. Aucun effet toxicologique inopiné majeur non associé à l'activité pharmacologique du composé n'a été observé dans les études de un an chez les rats ayant reçu 4 mg/kg/jour ou chez les chiens ayant reçu 5 mg/kg/jour.

Dans les études sur le pouvoir oncogène de l'olanzapine menées chez le rat, les seuls néoplasmes dont l'incidence ait augmenté en raison du traitement étaient les tumeurs malignes des glandes mammaires, observées chez des femelles des groupes ayant reçu 4 et 8 mg/kg/jour (respectivement de 2,5 et 4 mg/kg/jour au départ, les doses ont été augmentées le 221^e jour). L'incidence globale de tumeurs des glandes mammaires n'a pas augmenté. Le décalage observé dans l'expression des tumeurs mammaires n'a rien d'inattendu et cadre avec les effets dus à l'augmentation des concentrations de prolactine chez les rongeurs. Résultat également conséquent avec l'augmentation des concentrations de prolactine, l'augmentation de l'incidence totale de tumeurs mammaires chez les souris femelles ayant reçu 10 ou 20 mg/kg/jour (de 30 mg/kg/jour au départ, la dose élevée a été réduite en raison de la trop grande mortalité qu'elle entraînait).

L'olanzapine n'a pas eu d'effet mutagène ou tératogène. Elle a perturbé la performance d'accouplement des mâles à la dose de 5 mg/kg/jour, mais cet effet a rapidement rétrogradé à l'arrêt du traitement. Elle a affecté le cycle œstral et a influencé les paramètres de la reproduction chez les animaux l'ayant reçue en dose élevée, soit ≥ 1 mg/kg/jour. Par contre, aucun effet indésirable n'a été observé sur le nombre de corps jaunes et d'implantations, sur la viabilité des fœtus ou sur leur poids, et aucune influence sur la taille ou la survie de la portée, la croissance ou le développement des rejetons des parents ayant reçu jusqu'à 5 mg/kg/jour n'a été notée. Une modeste diminution transitoire de l'activité de la progéniture des femelles ayant reçu 0,25 mg/kg/jour a été observée, de même que des modifications osseuses évoquant un retard de croissance chez les fœtus issus des femelles ayant reçu 5 mg/kg/jour. Bien que de l'accouplement à la fécondation, le processus de reproduction des femelles n'ait pas été affecté par le traitement,

cela n'exclut pas la possibilité d'une interférence avec le maintien de la grossesse en cas d'administration de doses élevées d'olanzapine.

Les résultats des études de toxicologie sur l'olanzapine confirment l'innocuité de cet agent dans le traitement par voie orale de la psychose chez l'homme.

Études sur la toxicité à court terme

La toxicité à court terme de l'olanzapine a été étudiée chez la souris, le rat, le chien et le singe. Le tableau XVII présente la DL₅₀ estimée chez chacune de ces espèces.

Tableau XVII — Résumé des études sur la toxicité de l'olanzapine

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ estimée (mg/kg/jour)	
		Mâles	Femelles
Souris	Orale	211	208
Rat	Orale	174	177
Dog	Orale	M&F >100 mg/kg	
Singe	Nasogastrique	M&F >100 mg/kg	
Rat	Intrapéritonéale	112	107

Les signes de toxicité chez les rongeurs comprennent l'hypoactivité, la léthargie, la faiblesse des jambes, le coma, des tremblements, des convulsions cloniques, la salivation, un piètre nettoyage ainsi qu'une diminution du gain pondéral.

Le risque qu'une solution aqueuse d'olanzapine pour la voie intramusculaire cause une irritation a été évalué dans trois études : une *in vitro* et deux *in vivo* (chez le chien et le lapin). L'objectif de ces études était de caractériser les effets de la préparation au point d'injection. Globalement, les résultats indiquent que les formulations d'olanzapine, contenant de 1,7 à 8,4 mg/mL dans un excipient constitué d'acide tartrique et de lactose, peuvent causer une légère irritation des muscles du squelette. Toutefois, bien que le modèle *in vitro* laisse entendre que l'olanzapine puisse être modérément irritante en concentrations élevées, le modèle *in vivo* indique que le risque d'irritation est en réalité très faible ou à peine léger.

Études sur la toxicité subchronique, la toxicité chronique, le pouvoir carcinogène et les autres manifestations toxiques apparentées

Études sur la toxicité subchronique

Des études d'une durée maximale de 3 mois sur l'administration subchronique d'olanzapine par voie orale ont été menées chez la souris, le rat et le chien.

Études sur la toxicité chronique

Des études d'une durée maximale de 1 an sur l'administration chronique d'olanzapine par voie orale ont été menées chez le rat et le chien.

Études sur le pouvoir carcinogène

Le potentiel oncogène de l'olanzapine a été évalué dans des études menées chez le rat et la souris. Les études sur le pouvoir carcinogène ont été menées avec des souris CD-1 et des rats Fisher 344. Dans une étude initiale, l'olanzapine a été administrée aux doses de 3, 10 ou 20 mg/kg par voie orale pendant 19 mois à des souris mâles et pendant 21 mois à des souris femelles, après quoi, dans une étude subséquente, des doses de 0,5, 2 ou 8 mg/kg ont été administrées pendant 21 mois aux animaux des deux sexes. Des rats ont quant à eux reçu des doses de 0,25, 1, 2,5 ou 4 mg/kg par voie orale dans le cas des mâles et de 0,25, 1, 2,5, 4 ou 8 mg/kg dans le cas des femelles, le tout pendant 24 mois. Il s'agit là de doses qui équivalent à 2 à 70 fois (études chez la souris) ou à 0,9 à 28 fois (études chez le rat) la dose quotidienne maximale administrée chez l'homme. Une dose maximale tolérée a été atteinte tant dans les études chez la souris que dans les études chez le rat. Une augmentation de la mortalité a été observée chez la souris aux doses de 10 et 20 mg/kg, et une diminution des lymphocytes et des neutrophiles circulants a été constatée à 0,5 mg/kg. Une hausse de l'incidence des tumeurs mammaires a été constatée chez les souris femelles ayant reçu des doses d'olanzapine de ≥ 2 mg/kg. De même, une augmentation de l'incidence des tumeurs malignes des glandes mammaires a été observée chez les rates ayant reçu 4 ou 8 mg/kg, mais l'incidence globale de néoplasies mammaires n'a ni augmenté, ni diminué. Comme les autres antipsychotiques, l'olanzapine élève à long terme les concentrations de prolactine chez les rongeurs. Une augmentation des néoplasmes mammaires, considérée comme médiatement causée par la prolactine, a été observée chez les rongeurs après administration chronique d'autres antipsychotiques. Aucune donnée ne permet cependant de conclure définitivement que la prolactine joue un rôle dans le cancer du sein chez la femme et aucune étude épidémiologique n'indique que l'utilisation des antipsychotiques augmente le risque de cancer du sein chez l'être humain.

Études sur la reproduction

Des études sur les effets de l'administration d'olanzapine par voie orale sur la fécondité ont été menées chez le rat (mâles et femelles) et d'autres, menées chez le rat et le lapin, se sont penchées sur son pouvoir tératogène. La sédation provoquée par l'administration de doses d'olanzapine plus de 18 fois supérieures à la dose quotidienne maximale administrée chez l'homme a perturbé la performance d'accouplement des mâles, mais cet effet a rapidement rétrocedé à l'arrêt du traitement. L'olanzapine a affecté le cycle œstral et a influencé les paramètres de la reproduction chez les animaux l'ayant reçue en doses plus de 4 fois supérieures à la dose quotidienne maximale administrée chez l'homme. Par contre, aucun effet indésirable n'a été observé sur le nombre de corps jaunes et d'implantations, sur la viabilité des fœtus ou sur leur poids, et aucune influence sur la taille ou la survie de la portée, la croissance ou de développement des rejetons des parents ayant reçu des doses jusqu'à 18 fois supérieures à la dose quotidienne maximale administrée chez l'homme n'a été notée. Bien que de l'accouplement à la fécondation, le processus de reproduction des femelles n'ait pas été affecté par le traitement, cela n'exclut pas la possibilité d'une interférence avec le maintien de la grossesse en cas d'administration de doses élevées d'olanzapine. Les études sur la reproduction menées chez le rat et le lapin, dans lesquelles ces animaux ont respectivement reçu des doses 3,5 et 7 fois supérieures à la dose quotidienne maximale administrée chez l'homme (20 mg), n'ont pas révélé de signes indiquant que l'olanzapine nuit au fœtus. L'administration de doses élevées (soit 14 et 63 fois supérieures à la dose quotidienne maximale administrée chez l'homme dans le cas du rat et 28 et 105 fois supérieures à la dose quotidienne maximale administrée chez l'homme dans le cas du lapin) a

produit une toxicité chez les mères et s'est révélée toxique également pour le développement des petits (ce dont témoignent un retard de croissance chez les fœtus et un léger retard de l'ossification après la naissance). Aucune augmentation des malformations fœtales n'a cependant été observée. Une diminution passagère de l'activité des rejets a été observée à toutes les doses ; toutefois, aucun effet n'a été noté sur le poids, la croissance, l'accouplement, la fécondité ou le nombre de petits vivants à la naissance chez les animaux de la deuxième génération. L'olanzapine traverse le placenta chez le rat. L'agent a également été détecté dans le lait des rates, où sa concentration pouvait être jusqu'à 3 fois plus élevée que dans le plasma.

Études sur le pouvoir mutagène

L'olanzapine ne s'est révélée ni mutagène ni clastogène dans aucune d'une série complète d'épreuves standard, dont des tests de mutation bactérienne et des tests *in vitro* et *in vivo* chez les mammifères. Des témoins positifs appropriés ont été utilisés dans chaque test, afin de vérifier la sensibilité des systèmes utilisés.

Indices hématologiques

Les principales perturbations hématologiques causées par l'olanzapine dans les études menées chez les animaux ont été une cytopénie périphérique réversible chez certains chiens ayant reçu une forte dose (de 24 à 30 fois supérieure à la dose quotidienne maximale administrée chez l'homme), une diminution dose-dépendante des lymphocytes et des neutrophiles chez la souris, ainsi qu'une lymphopénie secondaire à une insuffisance nutritionnelle chez le rat. Une neutropénie ou une anémie hémolytique réversibles se sont produites entre le premier et le dixième mois du traitement chez quelques chiens ayant reçu des doses 24 à 30 fois supérieures à la dose quotidienne maximale administrée chez l'homme. Les effets observés chez chaque espèce sur les paramètres hématologiques touchent les globules circulants ; aucun signe de cytotoxicité médullaire n'a été observé chez aucune des espèces examinées.

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, Voegele 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. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, Koch K, Rizk R, Walker D, Tran P, Breier A. 2001. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacology* 21(4):389-397.
19. 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.
20. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio P. 1996. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 37(1):68-73.
21. 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.
22. 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.
23. Robertson GS, Fibiger HC. 1996. Effects of olanzapine on regional c-Fos expression in rat forebrain. *Neuropsychopharmacology* 14(2): 105- 110.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Stefanski R, Goldberg SR. 1997. Serotonin 5-HT₂ receptor antagonists: potential in the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs* 5:388-409.
 27. Stockton ME, Rasmussen K. 1996. Olanzapine, a novel atypical antipsychotic, reverses d-amphetamine- induced inhibition of midbrain dopamine cell. *Psychopharmacology* 124:50-56.
 28. Stockton MD, Rasmussen K. 1996. Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A9 and A10 dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology* 14(2):97-104.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Tohen M. 2002. Olanzapine Versus Divalproex in the Treatment of Acute Mania. *Am J Psychiatry* 159:1011-1017.
 33. 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.
 34. 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.
35. 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.
 36. Tollefson GD. 1994. The next generation of antipsychotics [abstract]. In: XIXth Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress; 1994 June 27 - July 1; Washington, DC.
 37. Tollefson GD. 1994. Olanzapine: a novel antipsychotic with a broad spectrum profile. *Neuropsychopharmacology* 10(3) Suppl Pt 1: 805S.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. A Single-Dose, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Olanzapine Tablets 2.5 mg Under Fasting Conditions. Essai numéro 2004-728. Données internes de Teva Canada Limitée.
 42. A Single-Dose, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Olanzapine Tablets 15 mg Under Fasting Conditions. Essai numéro 2004-731. Données internes de Teva Canada Limitée.
 43. A Single-Dose, Crossover Comparative Bioavailability Study of Olanzapine 10 mg Tablets Under Fasting Conditions. Essai numéro OAN-P4-511. Données internes de Teva Canada Limitée.
 44. Monographie de Zyprexa[®] (comprimés d'olanzapine; 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg). Eli Lilly Canada Inc., Toronto, Ontario, Canada, Numéro de contrôle : 232853, Date de révision : 29 janvier 2020.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTeva-Olanzapine (comprimés d'olanzapine)

Norme Teva

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 Teva-Olanzapine et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Teva-Olanzapine. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez ce dépliant avec votre médicament au cas où vous auriez besoin de le relire.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Teva-Olanzapine est le nom du médicament que vous a prescrit le médecin afin d'aider à soulager les symptômes qui vous incommode. Bien que Teva-Olanzapine ne puisse pas guérir la maladie, il permet d'en maîtriser les symptômes et réduit le risque de rechute durant le traitement.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Teva-Olanzapine sert à traiter les symptômes de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés, ainsi que ceux associés au trouble bipolaire.

Il se peut que votre médecin vous ait prescrit Teva-Olanzapine pour une autre raison. Si vous désirez savoir pour quelle raison il vous a prescrit Teva-Olanzapine, demandez-le-lui.

Les effets de ce médicament :

Teva-Olanzapine appartient à un groupe de médicaments appelés *antipsychotiques* et sert à traiter les symptômes de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés, ainsi que ceux associés au trouble bipolaire. La schizophrénie est caractérisée par des symptômes comme les hallucinations (perceptions auditives ou visuelles de choses qui n'existent pas), le délire, la méfiance excessive, le repliement affectif et l'absence d'émotions. Les patients atteints de schizophrénie peuvent également se sentir dépressifs, anxieux ou tendus. Les signes et symptômes de la manie bipolaire comprennent entre autres les manifestations suivantes : sentiment d'être invincible ou tout-puissant, augmentation de l'estime de soi, pensées qui défilent, fuite des idées, réaction excessive à des choses vues ou entendues, mauvaise interprétation des événements, accélération motrice, élocution très rapide, volume de la voix trop élevé, plus grande envie de parler que d'habitude, réduction du besoin de sommeil et mauvais jugement.

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

Abstenez-vous de prendre Teva-Olanzapine en cas d'antécédents de réaction allergique à ce médicament ou aux ingrédients non médicinaux qu'il renferme (voir la section « Les ingrédients non médicinaux sont »). En cas de réaction allergique, les symptômes peuvent être les suivants : éruptions cutanées, démangeaisons, essoufflement ou enflure du visage, des lèvres ou de la langue.

L'ingrédient médicinal est :

Les comprimés Teva-Olanzapine renferment de l'olanzapine, l'ingrédient actif.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg : cellulose microcristalline silicifiée, crospovidone, dioxyde de titane, hypromellose, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, macrogol, polydextrose, stéarate de magnésium et triacétate de glycérol.

Comprimés de 15 mg : AD&C bleu n° 2 (carmin d'indigo) sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline silicifiée, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, polysorbate et stéarate de magnésium.

Comprimés de 20 mg : cellulose microcristalline silicifiée, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, oxyde de fer rouge, polydextrose, stéarate de magnésium et triacétate de glycérol.

Les formes pharmaceutiques sont :

Les comprimés Teva-Olanzapine sont offerts dans les teneurs suivantes : 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Une augmentation du taux de mortalité a été observée dans des études menées auprès de personnes âgées atteintes de démence et traitées par divers agents appartenant au même groupe de médicaments que Teva-Olanzapine, y compris ce médicament. Teva-Olanzapine est donc contre-indiqué chez les personnes âgées atteintes de démence.

Pour que les résultats de votre traitement soient les meilleurs possibles, vous devez aviser votre médecin AVANT d'utiliser Teva-Olanzapine si :

- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir.
- vous allaitez ou prévoyez le faire.
- vous avez des antécédents d'allergie à un médicament que vous avez pris pour traiter votre problème de santé actuel.
- vous faites du diabète ou vous avez des antécédents familiaux de diabète.
- vous avez des antécédents de troubles du rythme cardiaque ou vous souffrez de troubles cardiaques;

- vous avez des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'hypertension;
- vous fumez;
- vous avez des facteurs de risque de caillots sanguins tels que : antécédents familiaux de caillots sanguins, âge > 65 ans, tabagisme, obésité, chirurgie lourde récente (p. ex. arthroplastie de la hanche ou du genou), immobilité causée par un voyage en avion due à une autre raison, prise de contraceptifs oraux (la « pilule »).
- vous avez déjà perdu connaissance ou avez eu des convulsions.
- vous prenez d'autres médicaments, qu'ils soient prescrits ou non.
- vous consommez de l'alcool ou de la drogue.
- vous faites des exercices physiques intenses ou travaillez dans un endroit ensoleillé ou chaud.
- vous avez des antécédents de troubles du foie, d'hépatite ou de jaunisse (coloration jaune des yeux ou de la peau).
- vous avez des troubles de la prostate.
- vous avez un blocage intestinal (iléus paralytique).
- vous avez une pression intraoculaire élevée (glaucome).
- vous présentez une intolérance au lactose (ceci est important, car les comprimés Teva-Olanzapine renferment cet ingrédient).

Il est important que votre médecin dispose des informations mentionnées ci-dessus avant qu'il vous prescrive un médicament et en détermine la posologie.

Effets chez les nouveau-nés :

Dans certains cas, des enfants nés de mères ayant pris Teva-Olanzapine durant leur grossesse ont eu de graves symptômes ayant nécessité une hospitalisation. Parfois cependant, ces symptômes peuvent disparaître d'eux-mêmes. Il faut se tenir prêt à obtenir des soins médicaux d'urgence si le bébé a de la difficulté à respirer, s'il est trop somnolent, s'il présente des raideurs musculaires ou si ses muscles sont flasques (comme une poupée de chiffon), s'il a des tremblements ou encore s'il a de la difficulté à s'alimenter.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez tout médecin, dentiste ou pharmacien traitant que vous prenez Teva-Olanzapine.

Avant qu'un médecin ou un pharmacien vous donne un autre médicament, avertissez-le que vous prenez Teva-Olanzapine.

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

- médicaments pour traiter l'anxiété ou aider à dormir;
- médicaments pour le traitement de la dépression.

Étant donné que Teva-Olanzapine peut augmenter les effets de l'alcool, on recommande de **ne pas en consommer** pendant votre traitement par ce médicament.

Mentionnez à votre médecin si vous prenez de la fluvoxamine (un antidépresseur), du kétoconazole (un antifongique) ou de la ciprofloxacine (un antibiotique), car ces agents peuvent augmenter le taux d'olanzapine dans votre sang.

De même, informez votre médecin si vous prenez de la carbamazépine, car cet agent peut réduire les concentrations de Teva-Olanzapine dans votre sang, le rendant ainsi moins efficace.

Pendant votre traitement par Teva-Olanzapine, prenez seulement les médicaments que votre médecin vous a permis de prendre. Teva-Olanzapine n'a été prescrit qu'à vous seul, en tenant compte de vos besoins particuliers. Par conséquent, **ne donnez jamais ce médicament** à quelqu'un d'autre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Il est très important que vous preniez la dose exacte de Teva-Olanzapine chaque jour, exactement comme vous l'a prescrit le médecin. La posologie qu'il a établie tient compte de vos besoins particuliers, mais elle pourrait augmenter ou diminuer selon votre réaction.

Teva-Olanzapine ne guérit pas votre problème de santé, mais il en soulage les symptômes. Si vos symptômes diminuent ou disparaissent, c'est sans doute parce que votre traitement est efficace. Cependant, des études ont montré qu'après avoir arrêté le traitement, environ 2 patients sur 3 ont eu une rechute, ce qui représente une incidence de rechutes supérieure au double de celle que l'on observe chez les patients qui continuent leur traitement. D'où l'importance de continuer à prendre Teva-Olanzapine même si les symptômes ont diminué ou ont disparu. Le traitement par Teva-Olanzapine doit donc être poursuivi aussi longtemps que vous et votre médecin croyez qu'il vous aide.

Manipulation appropriée des comprimés

Comprimés Teva-Olanzapine

On doit avaler les comprimés entiers, sans les croquer, avec un grand verre d'eau. On peut les prendre avec ou sans nourriture.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris trop de Teva-Olanzapine, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Montrez votre flacon de comprimés au professionnel de la santé. Faites-le même si vous n'observez aucun signe de malaise ou d'intoxication. Les signes de surdosage les plus courants sont la somnolence et les troubles de l'élocution (difficulté à parler).

Dose oubliée :

Prenez votre dose de Teva-Olanzapine à la même heure chaque jour. Si vous oubliez de prendre votre dose pendant quelques heures, prenez-la dès que vous y pensez. Si la journée est presque terminée, attendez au lendemain pour prendre votre prochaine

dose et essayez d'éviter que cela se reproduise. **Ne prenez pas deux doses à la fois.**

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout autre médicament, Teva-Olanzapine peut causer certains effets indésirables, bien que mineurs et temporaires dans la plupart des cas. Certains d'entre eux peuvent cependant être graves au point de requérir des soins médicaux. Plusieurs des effets indésirables étant associés à la dose, il est important que vous ne dépassiez pas la posologie prescrite. Les effets indésirables les plus courants observés avec l'administration orale de Teva-Olanzapine sont les suivants :

- somnolence
- prise de poids
- étourdissements
- augmentation de l'appétit
- rétention d'eau
- constipation
- sécheresse de la bouche
- difficulté à rester immobile (acathisie)
- diminution de la tension artérielle lors du passage des positions assise ou couchée à la 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 de tout symptôme qui vous inquiète, même si ce symptôme ne vous semble pas être dû au médicament ou qu'il n'apparaît pas dans la liste.

Étant donné que certains sujets éprouvent de la somnolence, les personnes qui prennent Teva-Olanzapine ne doivent ni conduire un véhicule ni faire fonctionner des machines avant d'être raisonnablement certaines que ce médicament n'affecte pas leur aptitude à effectuer ces tâches. Des étourdissements surviennent parfois en début de traitement, surtout lorsqu'on se lève d'une position assise ou couchée. Cet effet disparaît habituellement après quelques jours.

Chez la femme, l'emploi prolongé d'un agent appartenant à cette classe de médicaments peut causer une sécrétion de lait ou des irrégularités menstruelles. Chez l'homme, de rares cas de gynécomastie ont été associés à l'emploi prolongé d'agents de ce type. Des résultats anormaux des tests de la fonction hépatique ont également été signalés à l'occasion.

Votre médecin mesurera votre poids corporel avant que vous ne commenciez à prendre Teva-Olanzapine, puis il continuera à le surveiller tant et aussi longtemps que vous demeurerez sous traitement.

Votre médecin vous fera passer des tests de sang avant que vous ne commenciez à prendre Teva-Olanzapine. Ces tests serviront à mesurer votre taux de sucre et votre taux de globules blancs (cellules qui servent à combattre les infections). Vous devrez passer ces tests de sang tant et aussi longtemps que vous demeurerez sous traitement.

Si vos taux de prolactine sont élevés (ce qui se vérifie par des tests de sang) et que vous souffrez d'hypogonadisme, vous pourriez risquer davantage de subir une fracture osseuse en raison d'ostéoporose. Ceci concerne autant les hommes que les femmes.

Ne vous inquiétez pas trop au sujet de ces effets secondaires possibles, car il se peut que vous n'en éprouviez aucun. En cas contraire cependant, sachez que ces effets sont généralement légers et temporaires.

Le tableau ci-dessous a été établi d'après les données provenant des essais cliniques contrôlés par placebo ainsi que des rapports de pharmacovigilance.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Constipation ou aggravation d'une constipation existante		✓	
Peu fréquent			
Ralentissement de la fréquence cardiaque ¹		✓	
Rare			
Inflammation du foie [symptômes de fièvre, jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, faiblesse, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte de l'appétit, démangeaisons] ²		✓*	
Diminution du nombre de globules blancs dans le sang [symptômes d'infection tels que rhume, symptômes pseudogrippaux, fièvre, maux de gorge ainsi que faiblesse ou sensation générale de malaise] ²		✓	
Éruptions cutanées ² (voir également Réaction allergique ci-dessous)	✓		
Convulsions [c.-à-d. perte de connaissance avec tremblements incontrôlables] ²			✓*
Très rare			
Réaction allergique [symptômes possibles : éruptions cutanées, urticaire, enflure, difficulté à respirer] ²			✓*
Tendance aux contusions (bleus), saignements excessifs ²		✓	
Fièvre élevée, rigidité musculaire, fréquence cardiaque élevée, transpiration abondante, pouls irrégulier ^{1,2}			✓*
Augmentation de la faim et de la soif, envies fréquentes d'uriner ^{1,2}		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Secousses musculaires ou mouvements anormaux de la langue ou du visage ²		✓*	
Caillots sanguins : enflure, douleur et rougeur affectant le bras ou la jambe, qui peuvent être chauds au toucher. Possibilité de douleur thoracique, de difficulté respiratoire et de palpitations ² soudaines			
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 de la face, des bras ou des jambes et troubles de la vue ou de l'élocution ³			✓*
Urines très foncées (couleur thé), muscles sensibles et(ou) douleurs musculaires 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 Symptômes identifiés dans la base de données d'essais cliniques.
² Symptômes identifiés dans les comptes rendus d'effets indésirables publiés après la commercialisation du médicament.
³ Symptômes identifiés dans les données de cinq essais contrôlés par placebo, menés auprès de patients âgés souffrant de psychose associée à la démence.
 * Si vous pensez avoir l'un de ces symptômes, consultez votre médecin immédiatement.

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Comme tout médicament, rangez ce produit hors de la portée et de la vue des enfants. Conservez les comprimés Teva-Olanzapine entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

N'employez pas le médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. Si votre médecin vous demande d'interrompre votre traitement par Teva-Olanzapine ou que la date de péremption indiquée sur l'emballage est passée, retournez le reste des comprimés à votre pharmacien pour qu'il en dispose.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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 de plus amples renseignements au sujet de TEVA-OLANZAPINE :

- Communiquez 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 consommateurs sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en téléphonant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par :
 Teva Canada Limitée
 30 Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 M1B 2K9
 Canada

Dernière révision : 10 septembre 2020