

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr PRO-OLANZAPINE ODT

Comprimés d'olanzapine à dissolution orale

Comprimé (à désintégration orale), 20 mg, orale

USP

Agent antipsychotique

PRO DOC LTÉE.
2925, boul. Industriel
Laval, Quebec
H7L 3W9

Date d'approbation initiale :
06 juin 2014

Date de révision :
15 avril 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 305336

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de la plus récente autorisation	
--	--

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de la préparation de la monographie de produit autorisée ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1. INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2. CONTRE-INDICATIONS.....	5
3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5. SURDOSE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Allaitement	19
7.1.3 Enfants.....	19
7.1.4 Personnes âgées	20
8. EFFETS INDÉSIRABLES.....	21
8.1 Aperçu des effets indésirables	21
8.2 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques.....	22
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	27

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	34
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	38
9.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	41
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	41
9.3	Interactions médicament-comportement.....	41
9.4	Interactions médicament-médicament.....	41
9.5	Interactions médicament-aliment.....	45
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	46
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	46
10.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	46
10.1	Mode d'action.....	46
10.2	Pharmacodynamie	46
10.3	Pharmacocinétique	50
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	53
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	53
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		54
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	54
14	ESSAIS CLINIQUES	54
14.1	Études d'efficacité et de sécurité.....	54
14.2	Résultats de l'étude	57
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	68
15.	MICROBIOLOGIE	69
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	69
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	72
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		74

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

PRO-OLANZAPINE ODT (comprimés d'olanzapine à dissolution orale) est indiqué pour :

- le traitement aigu de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés
- le traitement d'entretien de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés

Dans les essais cliniques contrôlés, il a été constaté que l'olanzapine améliorait les symptômes positifs et négatifs.

L'olanzapine s'est avérée efficace pour maintenir l'amélioration clinique pendant un an de traitement continu chez les patients ayant montré une réponse initiale au traitement.

PRO-OLANZAPINE ODT (comprimés d'olanzapine à dissolution orale) est indiqué pour le traitement aigu des

- épisodes maniaques ou mixtes dans le trouble bipolaire I.

L'olanzapine peut être utilisée en monothérapie ou en cothérapie avec des agents couramment utilisés dans le traitement du trouble bipolaire aigu (p. ex., le lithium ou le divalproex sodique).

L'efficacité de l'olanzapine en tant que traitement d'entretien en monothérapie chez les patients bipolaires présentant des épisodes maniaques ou mixtes qui ont répondu au traitement aigu par l'olanzapine a été démontrée dans deux essais d'un an sur le « délai avant rechute » (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Le médecin qui choisit d'utiliser PRO-OLANZAPINE ODT pendant des périodes prolongées doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme du médicament pour chaque patient (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

1.1 Enfants

Enfants : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité des comprimés d'olanzapine à dissolution orale dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada ([7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Gériatrie (≥ 65 ans) : PRO-OLANZAPINE ODT n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés atteints de démence (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

[IMPORTANTES](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)). La prudence est de mise lors du traitement des patients âgés avec PRO-OLANZAPINE ODT (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), [7.1.4 Personnes âgées](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

2. CONTRE-INDICATIONS

PRO-OLANZAPINE ODT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'une des composantes de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#).

3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence :

Le risque de décès chez les patients âgés atteints de démence et traités par des antipsychotiques atypiques est plus élevé que chez ceux recevant un placebo. L'analyse de 13 essais contrôlés par placebo portant sur plusieurs antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) chez ce type de patients a révélé une augmentation moyenne 1,6 fois plus élevée du taux de décès chez les patients traités par le médicament. Même si les causes de décès étaient variées, la plupart des décès semblaient être d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex., pneumonie). (Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Utilisation chez les personnes âgées ayant une démence](#)). PRO-OLANZAPINE ODT (olanzapine) n'est pas approuvé pour une utilisation chez les patients âgés atteints de démence.

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

NOTE : PRO-OLANZAPINE ODT est uniquement disponible sous forme de comprimé orodispersible de 20 mg.

4.1 Considérations posologiques

Considérations générales sur l'administration orale dans des populations particulières

Patients âgés ou affaiblis :

Lors des essais cliniques, 44 patients atteints de schizophrénie ou de troubles apparentés, âgés de 65 ans ou plus, ont été traités par olanzapine (5 à 20 mg par jour) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#)). Compte tenu de l'expérience limitée avec l'olanzapine chez les personnes âgées, ainsi que de la fréquence plus élevée de maladies concomitantes et de traitements médicamenteux associés dans cette population, il convient de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de l'olanzapine.

La dose initiale recommandée est de 5 mg chez les patients âgés, affaiblis, prédisposés aux réactions hypotensives, présentant par ailleurs une combinaison de facteurs pouvant entraîner un métabolisme plus lent de l'olanzapine (p. ex., les patientes non fumeuses) ou pouvant être pharmacodynamiquement plus sensibles à l'olanzapine. Lorsque cela est indiqué, l'augmentation de la dose doit être effectuée avec prudence chez ces patients.

Patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale :

L'expérience clinique étant insuffisante chez ces patients, une dose initiale plus faible et une titration plus lente jusqu'à la dose cible initiale doivent être envisagées. Une augmentation supplémentaire de la dose, lorsqu'elle est indiquée, doit se faire avec prudence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Schizophrénie et troubles apparentés

Adultes : PRO-OLANZAPINE ODT doit être administrée selon un schéma posologique d'une fois par jour, sans tenir compte des repas, en commençant généralement avec 5 à 10 mg, avec une dose cible de 10 mg/jour sur plusieurs jours. S'il y a lieu d'ajuster davantage la posologie, on devrait le faire à des intervalles minimaux d'une semaine puisque, étant donné que l'état d'équilibre de l'olanzapine ne serait pas atteint avant environ 1 semaine chez le patient type. Lorsque des ajustements posologiques sont nécessaires, des augmentations/diminutions de dose de 5 mg par jour sont recommandées. Normalement, une augmentation à une dose supérieure à la dose cible de 10 mg/jour (c'est-à-dire, à une dose de 15 mg/jour ou plus) n'est recommandée qu'après une évaluation clinique.

Des doses allant de 5 à 20 mg/jour ont été examinées dans le cadre des essais cliniques (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Des doses supérieures à 20 mg/jour ont été évaluées du point de vue de l'innocuité (voir le tableau 6 dans la sous-section « Effets indésirables, Effets indésirables dose-dépendants »); cependant, l'efficacité à des doses supérieures à 20 mg/jour n'a pas été systématiquement évaluée.

Traitement d'entretien en présence de schizophrénie :

Il est recommandé de poursuivre le traitement par olanzapine chez les patients schizophrènes répondeurs à la dose la plus faible nécessaire pour maintenir la rémission. On doit évaluer les patients de façon régulière dans le but de déterminer le besoin en traitement d'entretien. Bien qu'il n'existe pas de données suffisantes pour affirmer combien de temps un patient devrait prendre l'olanzapine, l'efficacité d'un traitement d'entretien a été bien établie pour beaucoup d'autres antipsychotiques.

Trouble bipolaire

Manie bipolaire

Adultes : La dose initiale d'olanzapine recommandée est de 15 mg administrée une fois par jour en monothérapie et de 10 mg par jour en association.

Elle peut être administrée sans tenir compte des repas car son absorption n'est pas affectée par la nourriture. La posologie de l'olanzapine varie de 5 mg à 20 mg par jour. La posologie quotidienne doit être ajustée en fonction de l'évaluation clinique.

Traitement d'entretien pour le trouble bipolaire :

Les patients qui ont reçu l'olanzapine, et qui y ont répondu, dans le contexte du traitement d'épisodes maniaques aigus ou mixtes de trouble bipolaire doivent initialement poursuivre le traitement d'entretien à la même dose (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). La posologie quotidienne ultérieure doit être ajustée en fonction de l'état clinique, dans une plage de 5 à 20 mg par jour.

On devrait réévaluer périodiquement les patients afin de déterminer la nécessité de continuer le traitement d'entretien et la dose appropriée pour un tel traitement.

La posologie quotidienne maximale recommandée pour l'olanzapine est de 20 mg.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

PRO-OLANZAPINE ODT (comprimé à désintégration orale) est destiné à une administration orale uniquement. Il commence à se désintégrer dans la bouche en quelques secondes, permettant à son contenu d'être ensuite avalé avec ou sans liquide.

Le comprimé orodispersible se délite facilement et doit être manipulé avec précaution, les mains sèches. Le contact direct avec les mains doit être évité, dans la mesure du possible. Le comprimé à désintégration orale doit être poussé et placé directement dans la bouche. Le comprimé à désintégration orale peut également être mélangé à 125 mL (4 onces) d'eau, de lait, de café, de jus d'orange ou de jus de pomme et le contenu consommé rapidement.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie une dose pendant quelques heures, conseillez-lui de la prendre dès qu'il s'en souvient. Si la majeure partie de la journée s'est écoulée, conseillez au patient d'attendre la prochaine dose prévue. Conseillez aux patients de ne pas prendre 2 doses d'olanzapine à la fois.

5. SURDOSE

Signes et symptômes

Les symptômes très fréquents signalés en cas de surdosage d'olanzapine (incidence $\geq 10\%$) comprennent la tachycardie, l'agitation/l'agressivité, la dysarthrie, divers symptômes extrapyramidaux et une diminution du niveau de conscience allant de la sédation au coma.

D'autres séquelles médicalement significatives d'un surdosage d'olanzapine comprennent le délire, les convulsions, un possible syndrome malin des neuroleptiques, une dépression respiratoire, une aspiration, une hypertension ou une hypotension, des arythmies cardiaques ($< 2\%$ des cas de surdosage) et un arrêt cardiopulmonaire. Des décès ont été signalés pour des surdoses aiguës aussi faibles que 450 mg d'olanzapine par voie orale, mais des cas de survie ont également été déclarés après une surdose aiguë d'environ 2 000 mg d'olanzapine par voie orale.

Prise en charge d'une surdose

Il n'existe pas d'antidote spécifique à l'olanzapine. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements. Des procédures standard de gestion du surdosage peuvent être indiquées (c.-à-d., lavage gastrique, administration de charbon actif). Il a été démontré que l'administration concomitante de charbon actif réduisait la biodisponibilité orale de l'olanzapine de 50 à 60 %.

Un traitement symptomatique et une surveillance de la fonction des organes vitaux doivent être instaurés en fonction de la présentation clinique, y compris le traitement de l'hypotension et du collapsus circulatoire et le soutien de la fonction respiratoire. Ne prenez pas d'épinéphrine, de dopamine ou d'autres agents sympathomimétiques ayant une activité bêta-agoniste, car la stimulation bêta peut aggraver l'hypotension.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de la région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Produit	Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
PRO-OLANZAPINE ODT	orale	comprimés à dissolution orale / 20 mg	carboxyméthylcellulose calcique, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, mannitol, stéarate de magnésium (source végétale) et sucralose

PRÉSENTATION DE LA FORME PHARMACEUTIQUE :

PRO-OLANZAPINE ODT 20 mg : Chaque comprimé jaune, rond, plat et à bord biseauté, portant l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « OL » sur « 20 » sur l'autre, contient 20 mg d'olanzapine. Offert en flacons de 100 et en plaquettes thermoformées unidoses de 30.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

L'expérience clinique avec l'olanzapine chez les patients présentant une maladie concomitante est limitée. La prudence est donc de mise lors de l'utilisation de l'olanzapine chez les patients atteints de maladies ou d'affections susceptibles d'affecter le métabolisme ou l'activité pharmacodynamique de l'olanzapine (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Régulation de la température corporelle :

Les antipsychotiques peuvent perturber la capacité de l'organisme à réduire la température centrale du corps. La prudence est recommandée lorsque l'olanzapine est prescrite à des patients qui seront exposés à des situations susceptibles de contribuer à une élévation de la température centrale, par exemple, activité physique intense, exposition à une chaleur extrême, administration de médicaments concomitants avec une activité anticholinergique ou déshydratation.

Chutes :

L'olanzapine peut causer de la somnolence, de l'hypotension posturale (orthostatique) et de l'instabilité motrice et sensorielle, qui peuvent occasionner des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures. Chez les patients atteints de maladies, d'affections ou encore prenant des médicaments qui peuvent exacerber ces effets, il faut procéder à des évaluations exhaustives du risque de chutes lorsqu'on amorce un traitement antipsychotique et de façon récurrente chez les patients qui suivent un traitement antipsychotique au long cours.

Effets anticholinergiques

L'olanzapine ayant démontré une activité anticholinergique *in vitro*, la prudence est de mise lors de sa prescription chez les patients présentant une hypertrophie symptomatique de la prostate, un glaucome à angle fermé ou un iléus paralytique et des affections apparentées.

Cancérogenèse et mutagenèse

Pour les données chez les animaux, voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Cardiovasculaire

L'olanzapine n'a pas été évaluée chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque instable. Les patients présentant ces pathologies ont été exclus des essais cliniques préalables à la commercialisation.

Hypotension et syncope :

Comme avec d'autres médicaments ayant une activité de blocage élevée des récepteurs alpha-1 adrénergiques, l'olanzapine peut induire une hypotension orthostatique, une tachycardie, des étourdissements et parfois une syncope, en particulier au début du traitement. Dans une base de données d'essais cliniques portant sur 2 500 patients traités par olanzapine orale, une syncope a été signalée chez 0,6 % (15/2 500). Le risque d'hypotension orthostatique et de syncope peut être minimisé en initiant le traitement avec 5 mg une fois par jour (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Une titration plus progressive jusqu'à la dose cible doit être envisagée en cas d'hypotension.

L'olanzapine doit être utilisée avec une prudence particulière chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue (antécédents d'infarctus du myocarde ou d'ischémie, d'insuffisance cardiaque ou d'anomalies de la conduction), une maladie cérébrovasculaire et des affections qui prédisposeraient les patients à l'hypotension (déshydratation, hypovolémie et traitement par médicaments antihypertenseurs).

Intervalle QT :

Lors des essais cliniques, les allongements cliniquement significatifs de l'intervalle QTc (correction de Fridericia QT [QTcF] \geq 500 millisecondes [msec] à tout moment après la valeur initiale chez les patients avec un QTcF initial $<$ 500 msec) étaient peu fréquents (0,1 % à 1 %) chez les patients traités par l'olanzapine, sans différences significatives dans les événements cardiaques associés par rapport au placebo. Cependant, comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est de mise lorsque l'olanzapine est prescrite avec des médicaments connus pour augmenter l'intervalle QTc, en particulier chez les personnes âgées, chez les patients atteints du syndrome du QT long congénital, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Mort cardiaque :

Dans une étude observationnelle rétrospective, les patients traités avec des antipsychotiques atypiques (notamment l'olanzapine) ou des antipsychotiques typiques ont présenté une augmentation similaire liée à la dose de la mort cardiaque subite présumée (MCS) par rapport aux non-utilisateurs d'antipsychotiques (presque deux fois le risque par rapport aux non-utilisateurs). Dans les rapports post-commercialisation concernant l'olanzapine, l'événement de MCS a été très rarement signalé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Effet potentiel sur les fonctions cognitives et motrices :

Étant donné que l'olanzapine peut entraîner une somnolence, les patients doivent être avertis de ne pas utiliser de machines dangereuses, y compris des véhicules à moteur, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement par l'olanzapine ne les affecte pas négativement.

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Endocrinien et métabolisme

Gain pondéral :

L'olanzapine a été associée à une prise de poids au cours des essais cliniques. Une prise de poids cliniquement significative a été observée dans toutes les catégories d'indice de masse corporelle (IMC) de base (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables observés au cours des essais cliniques avec le dans toutes les indications, Modifications de poids](#)). En utilisant des données regroupées provenant de patients traités par olanzapine à des doses allant de 5 mg à 20 mg par jour, le gain moyen était de 5,4 kg. Le changement moyen de poids était comparable chez les patients atteints de schizophrénie et de manie bipolaire. Une analyse rétrospective chez 573 patients recevant de l'olanzapine pendant une période allant jusqu'à 3 ans a révélé que la dose n'était pas un facteur prédictif significatif de changements de poids à long terme plus importants.

Dans les études à long terme (au moins 48 semaines), l'ampleur de la prise de poids et la proportion de patients traités par olanzapine ayant présenté une prise de poids cliniquement significative étaient plus importantes que dans les études à court terme. Le pourcentage de patients ayant pris ≥ 25 % de leur poids corporel initial lors d'une exposition à long terme était très fréquent (≥ 10 %).

Hyperglycémie :

Comme avec d'autres antipsychotiques, une exacerbation d'un diabète préexistant et une hyperglycémie ont été signalées dans de rares cas et une acidocétose diabétique et un coma diabétique, y compris certains cas mortels, ont été très rarement signalés lors de l'utilisation de l'olanzapine, parfois chez des patients sans antécédents d'hyperglycémie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES; Effets indésirables du médicament après la mise sur le marché](#)). Dans certains cas, une augmentation antérieure du poids corporel a été signalée, ce qui peut être un facteur prédisposant. La glycémie et le poids corporel des patients doivent être contrôlés au départ et régulièrement par la suite.

Dans les essais cliniques (jusqu'à 52 semaines), l'olanzapine a été associée à une variation moyenne de la glycémie plus importante par rapport au placebo. Des modifications cliniquement significatives de la glycémie à jeun apparues pendant le traitement ont été observées chez des patients présentant ou non des signes de dysrégulation de la glycémie au départ (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Autres effets indésirables observés au cours des essais cliniques avec le dans toutes les indications, Modifications de la glycémie](#)).

L'évaluation de la relation entre l'utilisation d'un antipsychotique atypique et des anomalies du glucose est compliquée par la possibilité d'un risque de fond plus élevé de diabète sucré chez les patients atteints de schizophrénie et par l'incidence croissante de diabète sucré dans la population générale. En présence de ces facteurs de confusion, le rapport entre l'emploi d'antipsychotiques atypiques et la survenue d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie n'est pas entièrement élucidé. Cependant, des études épidémiologiques semblent indiquer qu'il y a un risque accru d'événements indésirables liés à une hyperglycémie apparue en cours de traitement chez des patients traités avec des antipsychotiques atypiques. On ne dispose d'aucune estimation précise du risque d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie durant l'emploi des antipsychotiques atypiques.

Les symptômes évocateurs d'une hyperglycémie, notamment la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse doivent également faire l'objet d'une surveillance chez les patients recevant des antipsychotiques atypiques. Il faut soumettre les patients qui présentent des symptômes d'hyperglycémie pendant le traitement par un antipsychotique atypique à un test de glycémie à jeun. Dans certains cas, la glycémie est revenue à la normale après l'arrêt du traitement par l'antipsychotique atypique en cause; cependant, certains patients ont dû poursuivre un traitement antidiabétique malgré l'arrêt du médicament soupçonné. Les patients présentant des facteurs de risque de diabète sucré (p. ex. obésité, antécédents familiaux de diabète) qui commencent un traitement par des antipsychotiques atypiques devraient subir un test de glycémie à jeun au début du traitement et périodiquement par la suite au cours du traitement. On doit surveiller de façon régulière les patients qui commencent un traitement par des antipsychotiques atypiques et chez qui un diagnostic de diabète sucré a été établi, afin de déceler tout changement dans la maîtrise de la glycémie.

Hyperprolactinémie :

Comme avec d'autres médicaments qui bloquent les récepteurs de la dopamine D₂ et/ou de la sérotonine 5-HT₂, l'olanzapine peut augmenter les taux de prolactine. Les élévations associées au traitement par olanzapine sont généralement légères et peuvent diminuer au cours d'une administration continue.

Comme les expériences effectuées sur les cultures de tissus indiquent qu'environ un tiers des cancers du sein sont dépendants de la prolactine *in vitro*, on ne doit administrer l'olanzapine aux personnes chez lesquelles un cancer du sein a été antérieurement détecté que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles. La prudence est également de règle quand on envisage de prescrire l'olanzapine à des patients atteints de tumeurs hypophysaires. Des manifestations possibles d'une élévation de la prolactinémie sont l'aménorrhée, la galactorrhée et la ménorragie.

Comme c'est souvent le cas avec les composés qui stimulent la libération de prolactine, l'administration d'olanzapine a entraîné une augmentation de l'incidence des néoplasmes mammaires chez les rats et les souris. Les différences physiologiques entre le rat et l'être humain vis-à-vis de la prolactine rendent la portée clinique de ces résultats difficile à cerner. À ce jour, aucune étude clinique ou épidémiologique n'a mis en évidence une association entre l'administration prolongée de médicaments stimulant la libération de prolactine et la tumorigenèse mammaire.

Lorsqu'elle est associée à un hypogonadisme, une hyperprolactinémie prolongée peut entraîner une baisse de la densité minérale osseuse, tant chez les femmes que chez les hommes.

Lipides :

Des augmentations des lipides ont été observées chez des patients traités par olanzapine dans des essais cliniques contrôlés par placebo. Des modifications cliniquement significatives des lipides à jeun apparues pendant le traitement ont été observées chez les patients avec ou sans signe de dyslipidémie au départ (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#); Autres événements indésirables observés au cours des essais cliniques avec l'olanzapine dans toutes les indications, sous-section Lipides). Une surveillance clinique appropriée est recommandée, notamment des évaluations lipidiques de base et de suivi.

Gastro-intestinal

Effet antiémétique :

En accord avec ses effets antagonistes de la dopamine, l'olanzapine peut avoir un effet antiémétique. Cet effet peut dissimuler des signes de toxicité causés par le surdosage d'autres médicaments ou peut cacher les symptômes d'une maladie telle qu'une tumeur cérébrale ou une obstruction intestinale.

Génito-urinaire

Priapisme :

De rares cas de priapisme ont été signalés chez des personnes prenant des antipsychotiques comme l'olanzapine. Comme dans le cas d'autres médicaments psychotropes, cet effet indésirable n'a pas semblé proportionnel à la dose et n'était pas lié à la durée du traitement. Le mécanisme d'action le plus probable du priapisme est une diminution relative du tonus sympathique.

Rétention urinaire :

L'olanzapine possède des propriétés anticholinergiques, qui peuvent entraîner des effets indésirables tels qu'une rétention urinaire. Plusieurs cas graves de rétention urinaire ont été signalés après commercialisation chez des patients traités par olanzapine et, dans certains cas, un cathétérisme a été nécessaire. L'olanzapine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant un diagnostic actuel ou des antécédents de rétention urinaire et chez les patients présentant d'autres facteurs de risque de rétention urinaire (par exemple, une hyperplasie bénigne de la prostate). L'olanzapine doit également être prescrite avec prudence chez les patients recevant des médicaments à activité anticholinergique pouvant affecter la miction.

Hématologique

Thromboembolie veineuse :

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris des embolies pulmonaires fatales, ont été signalés en association temporelle avec des médicaments antipsychotiques, y compris l'olanzapine, dans des rapports de cas et/ou des études observationnelles. Lors de la prescription de l'olanzapine, tous les facteurs de risque potentiels de TEV doivent être identifiés et des mesures préventives doivent être prises, d'autant plus que les patients atteints de schizophrénie présentent souvent des facteurs de risque de TEV. De très rares cas de TEV ont été signalés chez des patients traités par olanzapine au cours de la période après la commercialisation.

Indices hématologiques :

Dans les essais cliniques sur l'olanzapine par voie orale, aucune donnée ne suggérait que l'olanzapine affectait négativement la fonction de la moelle osseuse, même chez les patients ayant des antécédents de neutropénie ou de leucopénie associée à la clozapine. L'olanzapine a été associée à une incidence de 5,7 % des élévations du nombre d'éosinophiles au-dessus de la plage normale, principalement transitoires, liées au traitement. Les élévations n'étaient associées à aucun symptôme, phénomène allergique identifiable ou modification d'autres indices hématologiques. De rares cas de leucopénie ont été signalés avec l'olanzapine. En cas de symptômes d'infection, une numération leucocytaire et une numération différentielle doivent être envisagées.

Des cas de neutropénie, de granulocytopenie et d'agranulocytose ont été signalés pendant le traitement par des antipsychotiques. Il est donc recommandé d'effectuer une formule sanguine complète avant l'instauration du traitement par olanzapine, puis périodiquement tout au long du traitement.

Hépatique

De petites études de pharmacologie clinique à dose unique (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)) n'ont révélé aucune altération majeure des données pharmacocinétiques de l'olanzapine chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. Compte tenu de l'expérience clinique limitée avec l'olanzapine chez les patients atteints de ces affections, la prudence est de mise (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Élévations des aminotransférases :

Au cours des essais cliniques préalables à la commercialisation, le traitement par olanzapine orale a été associé à une élévation des aminotransférases hépatiques, principalement de l'ALT (TGP). Dans une base de données d'essais cliniques portant sur 2 280 patients traités par olanzapine, avec des taux initiaux d'ALT (TGP) ≤ 60 UI/L, 5,9 % (134/2 280) ont présenté des élévations d'ALT (TGP) liées au traitement à > 120 UI/L, 1,9 % (44/2 280) ont présenté des élévations à > 200 UI/L et 0,2 % (5/2 280) ont présenté des élévations à > 400 UI/L. Aucun patient n'a présenté de valeurs supérieures à 700 UI/L. Aucun des patients traités par olanzapine et présentant des valeurs élevées d'aminotransférase n'a manifesté de symptomatologie clinique associée à une insuffisance hépatique. La majorité des élévations des aminotransférases ont été observées au

cours des six premières semaines de traitement. La plupart des élévations étaient transitoires (66 %) pendant que les patients poursuivaient le traitement par olanzapine, ou diminuaient (11 %) lors de la dernière mesure disponible. Parmi les 134 patients traités par olanzapine dont les taux d'enzymes ont augmenté à > 120 UI/L, 20 ont arrêté le traitement (6 pour des raisons hépatiques, 14 pour d'autres raisons) alors que leurs valeurs d'ALT (TGP) étaient toujours en augmentation. Parmi 38 patients traités par olanzapine avec un taux initial d'ALT (TGP) > 90 UI/L, aucun n'a présenté d'élévation à > 400 UI/L.

De rares cas d'hépatite ont été signalés après commercialisation. De très rares cas de lésions hépatiques cholestatiques ou mixtes ont également été signalés au cours de la période post-commercialisation. Une insuffisance hépatique, y compris des décès, a également été signalée très rarement au cours de la période post-commercialisation. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#).

Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation de l'olanzapine chez les patients présentant des troubles hépatiques préexistants, chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou si des signes ou symptômes d'insuffisance hépatique apparaissent au cours du traitement.

Chez les patients présentant une fonction hépatique anormale, connue ou suspectée, avant le début du traitement par olanzapine, une évaluation clinique standard incluant la mesure des taux d'aminotransférases est recommandée. Une réévaluation clinique périodique des taux d'aminotransférases est recommandée pour ces patients, ainsi que pour les patients qui développent des signes et symptômes suggérant une nouvelle affection hépatique au cours du traitement par olanzapine.

Neurologique

Syndrome malin des neuroleptiques :

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un ensemble potentiellement mortel de symptômes qui a été observé avec l'emploi d'antipsychotiques, y compris l'olanzapine.

Les manifestations cliniques du SMN sont : hyperpyrexie, raideur musculaire, altération de l'état mental et signes d'instabilité du système nerveux autonome (irrégularité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, diaphorèse et dysrythmies cardiaques). Les autres signes peuvent comprendre une élévation de la créatine phosphokinase, une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

Dans l'établissement du diagnostic, il est important de reconnaître les cas où le tableau clinique comprend à la fois une maladie grave (p. ex., pneumonie, infection générale, etc.) et des signes et symptômes extrapyramidaux (SEP) non traités ou traités de façon inadéquate. D'autres éléments importants à prendre en considération dans le diagnostic différentiel comprennent la toxicité anticholinergique centrale, les insolations, la fièvre d'origine médicamenteuse et les maladies primitives du système nerveux central.

La prise en charge du SMN doit comprendre : 1) l'arrêt immédiat de tous les antipsychotiques, dont l'olanzapine et tout autre médicament non essentiel; 2) le traitement symptomatique intensif et la surveillance médicale; 3) le traitement des affections concomitantes graves pour lesquelles il existe un traitement spécifique. Il n'y a pas de consensus quant au traitement médicamenteux d'un SMN non compliqué.

Si le patient a besoin d'un traitement antipsychotique après s'être rétabli du SMN, la reprise éventuelle d'un traitement médicamenteux doit être évaluée soigneusement. Le patient doit être surveillé de près, car des cas de récurrence du SMN ont été signalés.

Dyskinésie tardive :

La dyskinésie tardive (DT), un syndrome constitué de mouvements dyskinétiques involontaires potentiellement irréversibles, est associée à l'utilisation de médicaments antipsychotiques. La dyskinésie tardive survient plus fréquemment chez les patients âgés; cependant, les patients de tout âge peuvent être touchés. On ne sait pas si les médicaments antipsychotiques peuvent différer dans leur potentiel à causer une DT. Cependant, au cours d'essais de traitement d'entretien de la schizophrénie à long terme, à double insu et prolongés (894 patients traités par olanzapine; durée médiane du traitement par olanzapine, 237 jours), l'olanzapine a été associée à une incidence statistiquement significativement plus faible de dyskinésie liée au traitement par rapport à l'halopéridol. Au cours des essais de prolongation à long terme, en monothérapie et à double insu, évaluant le traitement d'entretien du trouble bipolaire (567 patients traités par olanzapine, pendant une période allant jusqu'à un an), aucun cas de dyskinésie tardive (DT) n'a été observé dans les groupes olanzapine, que ce soit selon les événements indésirables signalés ou l'échelle AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale). La DT a été signalée très rarement ($\leq 0,0025\%$) dans le cadre de la surveillance post-commercialisation.

On pense que le risque de développer une dyskinésie tardive et la probabilité qu'elle devienne irréversible augmentent à mesure que la durée du traitement et la dose cumulée de médicament antipsychotique augmentent. Cependant, le syndrome peut apparaître, bien que plus rarement, après des périodes relativement brèves de traitement à faible dose. On ignore comment traiter les cas établis de DT. Le syndrome peut donner lieu à des rémissions partielles ou complètes si l'on interrompt le traitement antipsychotique. Le traitement antipsychotique lui-même peut toutefois supprimer les signes et symptômes de la dyskinésie tardive, masquant ainsi le processus sous-jacent.

Compte tenu de ces considérations, l'olanzapine doit être prescrite d'une façon à ce qu'elle minimise le plus possible le risque de dyskinésie tardive. Comme pour tout médicament antipsychotique, l'olanzapine doit être réservée aux patients qui semblent tirer un bénéfice substantiel du médicament. Chez ces patients, il convient de rechercher la dose efficace la plus faible et la durée de traitement la plus courte. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement.

Dès l'apparition de signes et symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par olanzapine, il faut envisager l'arrêt du médicament. Cependant, certains patients peuvent bénéficier d'un traitement continu par l'olanzapine malgré la présence du syndrome.

Dans les essais cliniques, un seul cas d'hypertension intracrânienne préexistante a été exacerbé.

Crises convulsives :

Les neuroleptiques conventionnels sont connus pour abaisser le seuil épiléptogène. Dans les essais cliniques, des crises d'épilepsie sont survenues chez un petit nombre (0,9 %, 22/2 500) de patients traités par olanzapine. Des facteurs de confusion ont pu contribuer à l'apparition de crises dans bon nombre de ces cas. L'olanzapine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions, présentant des affections associées à des convulsions ou ayant un seuil convulsif abaissé.

Peau

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) :

Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) a été signalée lors d'une exposition à l'olanzapine. Le syndrome de DRESS consiste en une combinaison d'au moins trois des symptômes suivants : réaction cutanée (comme une éruption cutanée ou une érythrodermie), éosinophilie, fièvre, lymphadénopathie et au moins une complication systémique comme une hépatite, une néphrite, une pneumonite, une myocardite et une péricardite. Les réactions cutanées indésirables graves sont parfois mortelles. Arrêtez l'olanzapine si un syndrome DRESS est suspecté.

Psychiatrique

Suicide :

Étant donné que le suicide ou la tentative de suicide est un risque inhérent à la psychose, il importe que le traitement médicamenteux soit accompagné d'une surveillance étroite des patients à risque et d'une prise en charge clinique appropriée.

Rénale

De petites études de pharmacologie clinique à dose unique (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)) n'ont révélé aucune altération majeure des données pharmacocinétiques de l'olanzapine chez les sujets atteints d'insuffisance rénale. Compte tenu de l'expérience clinique limitée avec l'olanzapine chez les patients atteints de ces affections, la prudence est de mise (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Acide urique :

Dans la base de données des essais cliniques avant la mise sur le marché, l'olanzapine orale a été associée à de légères élévations de l'acide urique chez certains patients. Cependant, un seul patient traité par olanzapine a présenté une goutte liée au traitement, et la concentration initiale d'acide urique pour ce patient était au moins aussi élevée que toutes les concentrations observées pendant que le patient recevait de l'olanzapine.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Il convient de conseiller aux patientes d'informer leur médecin si elles tombent enceintes ou envisagent de devenir enceintes pendant le traitement par olanzapine. Étant donné que l'expérience humaine chez les femmes enceintes est limitée, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Effets non tératogènes :

Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques (y compris olanzapine) au cours du troisième trimestre de grossesse risquent de présenter des symptômes extrapyramidaux ou des symptômes de sevrage à la naissance. 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 ces nouveau-nés. La gravité de ces complications varie : dans certains cas, les symptômes se sont résolus spontanément, alors que dans d'autres cas, les nouveau-nés ont dû recevoir un soutien en service d'urgences ou être hospitalisés durant une période prolongée.

On ne devrait pas utiliser olanzapine chez les femmes enceintes à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus.

Travail et accouchement :

La parturition chez la rate n'a pas été modifiée par l'olanzapine. L'effet de l'olanzapine sur le travail et l'accouchement chez l'homme n'est pas connu.

Toxicologie de la reproduction et du développement dans les modèles animaux

Des études de fertilité chez des rats mâles et femelles et des études de tératogénicité chez des rats et des lapins ont été menées par voie orale. Les performances d'accouplement ont été affectées par l'administration de doses très élevées d'olanzapine en raison de la sédation chez les rats mâles, mais l'effet a été rapidement inversé lorsque le traitement a été arrêté. Les cycles œstraux ont été affectés et les paramètres de reproduction ont été influencés chez les rats ayant reçu des doses élevées. Aucun effet indésirable n'a été observé sur le nombre de corps jaunes, les implantations, la viabilité fœtale ou le poids fœtal, et aucun effet n'a été observé sur la taille de la portée ou sur la survie, la croissance ou le développement de la progéniture des parents ayant reçu jusqu'à 18 fois la dose quotidienne maximale humaine (5 mg/kg/jour chez le rat). Bien que le processus de reproduction chez les rates, de l'accouplement à la fécondation, n'ait pas été affecté négativement par le traitement, ces données n'excluent pas une possible interférence avec le maintien de la grossesse à des doses élevées d'olanzapine. Les études de reproduction menées n'ont révélé aucune preuve de préjudice pour le fœtus. Une toxicité maternelle, une toxicité développementale (indiquée par un retard de croissance fœtale et un léger retard d'ossification à la naissance) et un nombre accru de descendants non viables sont survenus à des

doses plus élevées. Cependant, les malformations fœtales n'ont pas augmenté. Des diminutions transitoires modestes des taux d'activité de la progéniture des femelles ayant reçu 0,25 mg/kg/jour et des modifications squelettiques indiquant un retard de croissance chez les fœtus des femelles ayant reçu 5 mg/kg/jour ont été observées. Des diminutions transitoires de l'activité de la progéniture se sont produites à toutes les doses; cependant, aucun effet n'a été observé sur le poids corporel, la croissance, l'accouplement, la fertilité ou les naissances vivantes chez les animaux de deuxième génération. Le transfert placentaire de l'olanzapine se produit chez les fœtus de rat (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

Dans une étude menée auprès de femmes allaitantes en bonne santé, l'olanzapine a été excrétée dans le lait maternel. L'exposition moyenne du nourrisson (mg/kg) à l'état d'équilibre a été estimée à 1,8 % de la dose maternelle d'olanzapine (mg/kg). Il convient de conseiller aux patientes de ne pas allaiter un nourrisson si elles prennent de l'olanzapine.

Données provenant d'un modèle animal

L'olanzapine a également été détectée dans le lait des rats à des concentrations jusqu'à trois fois supérieures à celles du plasma (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'olanzapine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

On a observé un gain de poids associé à l'administration d'antipsychotiques atypiques à des enfants et à des adolescents. Indépendamment de tout changement survenant au cours du traitement par antipsychotiques atypiques, la prise de poids peut être associée à des modifications indésirables d'autres paramètres métaboliques (par exemple, le métabolisme du glucose et des lipides). Un poids et un état métabolique anormaux durant l'enfance ont été associés à des effets cardiovasculaires indésirables à l'âge adulte. Le gain en poids et les changements touchant d'autres paramètres métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques peuvent être plus fréquents ou plus graves chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

L'innocuité à long terme des antipsychotiques atypiques incluant les effets cardiométaboliques potentiels et les effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental chez les patients de moins de 18 ans, n'a pas été systématiquement évaluée.

Une plus grande ampleur de prise de poids et d'altérations lipidiques a été signalée chez les adolescents par rapport aux adultes. Les adolescents traités par olanzapine ont connu une incidence significativement plus élevée de taux élevés de prolactine et des augmentations moyennes significativement plus élevées des taux de prolactine par rapport aux adultes. Les élévations des aminotransférases hépatiques sont plus fréquentes chez les adolescents que chez les adultes. Les événements liés à la sédation sont plus fréquents chez les adolescents que chez les adultes.

Voir également [8 EFFETS INDÉSIRABLES/Autres essais expérimentaux/Événements indésirables chez les patients adolescents \(âgés de 13 à 17 ans\)](#).

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (≥ 65 ans) : Le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus atteints de schizophrénie ou de troubles apparentés exposés à l'olanzapine orale au cours des essais cliniques était limité (n = 44). La prudence est donc de mise lors de l'utilisation de l'olanzapine chez les patients âgés, étant donné la plus grande fréquence de dysfonctions hépatiques, rénales, du système nerveux central et cardiovasculaires, et l'utilisation plus fréquente de médicaments concomitants dans cette population (voir [4 DOSAGE ET ADMINISTRATION](#))

Utilisation chez les personnes âgées atteintes de démence

Mortalité globale :

Une méta-analyse de 13 essais contrôlés a révélé que le taux de mortalité est plus élevé chez les patients âgés atteints de démence qui sont traités par des antipsychotiques atypiques que chez ceux recevant un placebo. Dans cinq essais contrôlés par placebo portant sur l'olanzapine par voie orale dans cette population, l'incidence de mortalité était de 3,5 % chez les patients traités par l'olanzapine contre 1,5 % chez les patients traités par placebo. L'olanzapine n'est pas indiquée chez les patients âgés atteints de démence (voir l'encadré [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

Dysphagie :

La dysmotilité œsophagienne et l'aspiration ont été associées à l'utilisation des antipsychotiques. La pneumonie par aspiration est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer à un stade avancé. L'olanzapine et d'autres antipsychotiques devraient être utilisés avec prudence chez les patients susceptibles de présenter une pneumonie par aspiration.

Événements indésirables cérébrovasculaires (EICV), y compris les AVC, chez les patients âgés atteints de démence :

Des événements indésirables cérébrovasculaires (par exemple, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire), y compris des décès, ont été signalés dans des essais sur

l'olanzapine chez des patients âgés atteints de psychose liée à la démence. Dans les études contrôlées par placebo, l'incidence des effets indésirables cérébrovasculaires (EICV) était plus élevée chez les patients traités par olanzapine que chez les patients traités par placebo (1,3 % contre 0,4 %, respectivement; voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'olanzapine n'est pas approuvée pour le traitement des patients âgés atteints de démence.

Il n'existe pas suffisamment de données pour déterminer si les effets indésirables cérébrovasculaires (EICV) chez les patients âgés atteints de démence sont spécifiquement associés à l'olanzapine ou à tous les agents antipsychotiques. Les données des essais cliniques semblent suggérer que les patients ayant reçu un diagnostic de démence de type vasculaire ou mixte avaient une probabilité plus élevée de souffrir d'événements indésirables cérébrovasculaires que les autres types de démence.

Les risques et les bénéfices de l'utilisation de l'olanzapine chez les patients âgés atteints de démence doivent être évalués en tenant compte des facteurs prédictifs de risque d'événements indésirables cérébrovasculaires (EICV) chez chaque patient. Il convient de conseiller aux patients ou soignants de signaler immédiatement les signes et symptômes d'effets indésirables cérébrovasculaires potentiels, tels qu'une faiblesse ou un engourdissement soudain du visage, des bras ou des jambes, ainsi que des problèmes d'élocution ou de vision.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les fréquences citées des effets indésirables représentent la proportion de sujets qui ont éprouvé, au moins une fois, une manifestation indésirable du type mentionné liée au traitement. Une réaction était jugée liée au traitement si elle se manifestait pour la première fois pendant le traitement ou si elle s'aggravait par rapport aux valeurs initiales. Il importe de souligner que, même si une réaction indésirable était signalée pendant le traitement, elle n'était pas nécessairement causée par le traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients atteints de schizophrénie, qui ont été signalés plus fréquemment avec le traitement oral par olanzapine qu'avec le placebo, étaient l'arrêt du traitement en raison d'une élévation de l'ALT (TGP), des étourdissements, une constipation, un trouble de la personnalité, une prise de poids, une akathisie et une hypotension orthostatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients atteints de trouble bipolaire, qui ont été signalés plus fréquemment avec le traitement oral par olanzapine qu'avec le placebo, étaient la somnolence, la sécheresse buccale, les étourdissements, l'asthénie, la constipation, la dyspepsie, l'augmentation de l'appétit, la prise de poids, les maux de dos, les troubles de la parole, l'augmentation de la salivation, l'amnésie, la paresthésie et les tremblements (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Le prescripteur devrait savoir que les chiffres figurant dans les tableaux ne peuvent servir à prévoir l'incidence d'effets indésirables en pratique médicale habituelle où les caractéristiques des patients et d'autres facteurs diffèrent de ceux qui avaient cours dans les essais cliniques. De même, les fréquences citées ne peuvent pas se comparer aux chiffres obtenus dans les autres recherches comportant différents traitements, différentes utilisations et différents chercheurs. Les données chiffrées citées fournissent toutefois au médecin prescripteur une certaine base pour estimer la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux à l'incidence des effets indésirables dans les populations à l'étude. Les renseignements présentés sous forme de tableau se trouvent au tableau 2. Les renseignements figurant dans ces tableaux sont également présentés dans les sections textuelles suivantes. Les événements indésirables associés à l'arrêt du traitement sont considérés séparément.

Incidence des événements indésirables associés à l'arrêt du traitement :

Schizophrénie et troubles apparentés :

Dans les essais à court terme contrôlés par placebo, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les taux d'arrêt de l'olanzapine ou du placebo attribués à des événements indésirables. Au total, 5 % des patients traités par olanzapine ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables, contre 6 % des patients traités par placebo. Les arrêts de traitement dus à des élévations d'ALT (TGP) ont toutefois été considérés comme liés au médicament (2 % pour l'olanzapine contre 0 % pour le placebo) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Rénal](#)).

Trouble bipolaire :

Manie bipolaire

Dans les essais cliniques à court terme contrôlés par placebo, il n'y a eu aucune différence globale dans l'incidence de l'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables (2 % pour l'olanzapine contre 2 % pour le placebo).

Dose d'entretien pour le traitement de la bipolarité

Dans l'essai clinique à long terme (1 an) contrôlé par placebo, sur les 225 patients traités par olanzapine, 16 % (n = 35) ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, contre 9 % (n = 12) des 136 patients traités par placebo.

Dans l'essai clinique à long terme (1 an) contrôlé par un agent actif, sur les 217 patients traités par olanzapine, 19 % (n = 41) ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, contre 26 % (n = 55) des 214 patients traités par le lithium.

Tous les essais à court terme – Essais sur la schizophrénie et la manie bipolaire :

Dans les essais cliniques à court terme contrôlés par un médicament actif, sur les 1 796 patients traités par olanzapine orale dans les essais cliniques comparatifs avec l'halopéridol, 98 (5 %) ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables, contre 66 des 810 (8 %) patients traités par l'halopéridol.

Tous les essais à court terme – Base de données d’innocuité globale intégrée :

Dans une base de données d’essais cliniques avant la mise sur le marché portant sur 2 500 patients traités par olanzapine, 14,9 % (372/2 500) ont arrêté le traitement en raison d’un événement indésirable. Environ la moitié (183/372) de ces arrêts étaient associés à la psychopathologie sous-jacente. Les autres événements indésirables les plus fréquemment signalés (incidence de 0,5 % à 0,6 %) comme motif d’arrêt du traitement chez les patients traités par olanzapine étaient les suivants : Augmentation de l’ALT (TGP), grossesse non désirée, augmentation de la créatine phosphokinase et convulsions.

Incidence des événements indésirables fréquemment observés :

Schizophrénie et troubles apparentés :

Dans les essais contrôlés par placebo sur la schizophrénie, les événements indésirables les plus fréquemment observés associés à l’utilisation de l’olanzapine (incidence \geq 5 % et au moins deux fois supérieure à celle du placebo) étaient : étourdissements (11 % pour l’olanzapine contre 4 % pour le placebo), constipation (9 % contre 3 %), augmentation de l’ALT (TGP) (8 % contre 3 %), trouble de la personnalité (8 % contre 4 %), prise de poids (6 % contre 1 %), akathisie (5 % contre 1 %) et hypotension orthostatique (5 % contre 2 %).

Trouble bipolaire :

Manie bipolaire

Dans les essais contrôlés par placebo portant sur la monothérapie de la manie bipolaire, les événements indésirables les plus fréquemment observés associés à l’utilisation de l’olanzapine (incidence \geq 5 % et au moins deux fois supérieure à celle du placebo) étaient : somnolence (35 % contre 13 %), sécheresse buccale (22 % contre 7 %), étourdissements (18 % contre 6 %), asthénie (15 % contre 6 %), constipation (11 % contre 5 %), dyspepsie (11 % contre 5 %), augmentation de l’appétit (6 % contre 3 %) et tremblements (6 % contre 3 %).

Dans les essais contrôlés par placebo portant sur l’association de l’olanzapine et du lithium ou du valproate dans la manie bipolaire, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient associés à l’association de l’olanzapine et du lithium ou du valproate (incidence \geq 5 % et au moins deux fois supérieure à celle du placebo) étaient : sécheresse buccale (32 % pour l’association d’olanzapine contre 9 % pour le placebo), prise de poids (26 % contre 7 %), augmentation de l’appétit (24 % contre 8 %), étourdissements (14 % contre 7 %), maux de dos (8 % contre 4 %), constipation (8 % contre 4 %), troubles de la parole (7 % contre 1 %), augmentation de la salivation (6 % contre 2 %), amnésie (5 % contre 2 %) et paresthésie (5 % contre 2 %). En plus de la dernière liste d’événements indésirables identifiés au cours des essais cliniques combinés sur la manie bipolaire, des tremblements (\geq 10 %) ont également été identifiés.

Dose d’entretien pour le traitement de la bipolarité

Dans l’essai clinique contrôlé par placebo d’un an sur le « délai jusqu’à la rechute » dans le trouble bipolaire, les événements indésirables les plus fréquemment observés associés à l’olanzapine (incidence \geq 5 % et au moins deux fois supérieure à celle du placebo) étaient : prise

de poids (8 % pour l'olanzapine contre 1,5 % pour le placebo), céphalées non spécifiées (6,7 % contre 2,9 %), fatigue (6,2 % contre 1,5 %), dépression (5,8 % contre 2,9 %).

Autres essais sur l'indication :

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

Dans les essais cliniques menés auprès de patients atteints de psychose induite par des médicaments (agonistes de la dopamine) associée à la maladie de Parkinson, une aggravation de la symptomatologie parkinsonienne et des hallucinations ont été signalées très fréquemment et plus fréquemment qu'avec le placebo.

Événements indésirables survenus chez 1 % ou plus des patients traités par la olanzapine :

Certaines parties de la discussion ci-dessous relatives aux paramètres d'innocuité objectifs ou numériques sont dérivées d'études menées sur des patients atteints de schizophrénie et n'ont pas été reproduites pour les essais sur les troubles bipolaires. Cependant, ces informations sont également généralement applicables au trouble bipolaire. Le tableau 2 énumère l'incidence des événements indésirables liés au traitement, arrondi au pourcentage le plus proche, survenus au cours du traitement aigu (jusqu'à 6 semaines) de la schizophrénie chez 1 % ou plus des patients traités par olanzapine orale (doses $\geq 2,5$ mg/jour) où l'incidence chez les patients traités par olanzapine était supérieure à l'incidence chez les patients traités par placebo.

Tableau 2 : Essais sur la schizophrénie : Incidence des effets indésirables survenus pendant le traitement dans les essais cliniques contrôlés par placebo avec l'olanzapine par voie orale – Phase aiguë¹

Appareil ou système/événement indésirable	Pourcentage de patients signalant l'effet	
	Olanzapine (n = 248)	Placebo (n = 118)
Organisme entier		
Maux de tête	17 %	15 %
Douleur	10 %	9 %
Fièvre	5 %	3 %
Douleurs abdominales	4 %	2 %
Dorsalgie	4 %	3 %
Douleur thoracique	4 %	2 %
Rigidité du cou	2 %	1 %
Blessure intentionnelle	1 %	0 %
Appareil cardiovasculaire		
Hypotension orthostatique	5 %	2 %
Tachycardie	4 %	1 %

Appareil ou système/événement indésirable	Pourcentage de patients signalant l'effet	
	Olanzapine (n = 248)	Placebo (n = 118)
Hypotension	2 %	1 %
Appareil digestif		
Constipation	9 %	3 %
Sécheresse buccale	7 %	4 %
Augmentation de la gamma glutamyl transpeptidase	2 %	1 %
Augmentation de l'appétit	2 %	1 %
Systèmes hématologique et lymphatique		
Leucopénie	1 %	0 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Augmentation de la TGP	8 %	3 %
Gain pondéral ²	6 %	1 %
Œdème	2 %	0 %
Œdème périphérique	2 %	0 %
Augmentation de la SGOT	2 %	0 %
Hausse du taux sanguin de créatine kinase	1 %	0 %
Système musculosquelettique		
Arthralgie	3 %	2 %
Trouble articulaire	2 %	1 %
Secousses musculaires	2 %	1 %
Système nerveux		
Somnolence ²	26 %	15 %
Agitation	23 %	17 %
Insomnie	20 %	19 %
Nervosité	16 %	14 %
Hostilité	15 %	14 %
Étourdissements ²	11 %	4 %
Anxiété	9 %	8 %
Trouble de la personnalité	8 %	4 %
Akathisie ²	5 %	1 %
Hypertonie	4 %	3 %
Trouble de l'élocution	4 %	1 %
Tremblements	4 %	3 %
Amnésie	2 %	0 %
Dépendance au médicament	2 %	0 %

Appareil ou système/événement indésirable	Pourcentage de patients signalant l'effet	
	Olanzapine (n = 248)	Placebo (n = 118)
Euphorie	2 %	0 %
Névrose	1 %	0 %
Appareil respiratoire		
Rhinite	10 %	6 %
Augmentation de la toux	5 %	3 %
Pharyngite	5 %	3 %
Peau et appendices		
Dermatite fongique	2 %	0 %
Éruption vésiculobulleuse	2 %	1 %
Sens particuliers		
Amblyopie	5 %	4 %
Blépharite	2 %	1 %
Troubles oculaires	2 %	1 %
Lésion cornéenne	1 %	0 %
Appareil génito-urinaire		
Troubles menstruels ³	2 %	0 %

^{1.} Les événements suivants ont eu une incidence égale ou inférieure à celle du placebo : rêves anormaux, blessure accidentelle, anorexie, apathie, asthénie, rigidité en roue dentée, confusion, conjonctivite, dépression, diarrhée, dysménorrhée³, dyspepsie, ecchymose, labilité émotionnelle, hallucinations, hyperkinésie, hypertension, hypokinésie, augmentation de la libido, myalgie, nausées, réaction paranoïaque, paresthésie, prurit, éruption cutanée, réaction schizophrénique, transpiration, pensée anormale, carie dentaire, vaginite³, vomissements.

^{2.} Statistiquement significativement plus fréquent chez les patients traités par olanzapine que chez les patients traités par placebo.

^{3.} Le dénominateur utilisé était réservé aux femmes uniquement (n = 41 Olanzapine; n = 23 Placebo).

Changements au niveau du poids :

Au cours du traitement aigu (jusqu'à 6 semaines) dans les essais cliniques contrôlés comparant l'olanzapine au placebo dans le traitement de la schizophrénie, les pourcentages de patients ayant présenté une prise de poids $\geq 7\%$ du poids corporel initial à tout moment étaient de 29 % pour l'olanzapine et de 3 % pour le placebo, ce qui représentait une différence statistiquement significative. La prise de poids moyenne au cours du traitement aigu chez les patients traités par olanzapine était de 2,8 kg. Une prise de poids cliniquement significative a été observée dans toutes les catégories d'indice de masse corporelle (IMC) de base. Dans les essais de prolongation à long terme menés sur la schizophrénie, on a observé un gain moyen de 5,4 kg et 56 % des patients traités par olanzapine ont présenté une prise de poids $> 7\%$ du poids corporel initial. Dans les essais de prolongation à long terme évaluant le traitement d'entretien bipolaire, on a observé une prise de poids moyenne de 3,8 kg, et 31 % des patients traités par olanzapine ont présenté une prise de poids $> 7\%$ du poids corporel initial (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Endocrinien/métabolisme](#)).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Autres effets indésirables des essais sur la schizophrénie :

Certaines parties de la discussion ci-dessous relatives aux paramètres de sécurité objectifs ou numériques, à savoir les modifications des signes vitaux, la prise de poids et les modifications de l'ECG, sont dérivées d'études menées sur des patients atteints de schizophrénie et n'ont pas été reproduites pour la manie bipolaire. Cependant, ces informations sont également généralement applicables à la manie bipolaire.

Modifications des signes vitaux :

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, une hypotension orthostatique (diminution de plus de 30 mm de la pression artérielle systolique) est survenue avec une incidence de 5 % chez les patients traités par olanzapine orale, contre 2 % chez les patients traités par placebo (mesures des signes vitaux recueillies uniquement après 3 à 7 jours de traitement par olanzapine). L'olanzapine orale a été associée à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 2,4 battements par minute, de la valeur initiale à la valeur finale, par rapport à aucun changement chez les patients traités par placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Cardiovasculaire](#)).

Modifications de l'ECG :

Les comparaisons entre les groupes pour les essais contrôlés par placebo regroupés n'ont révélé aucune différence statistiquement significative entre l'olanzapine et le placebo dans les proportions de patients présentant des changements potentiellement importants dans les paramètres ECG, y compris les intervalles QT, QTc et PR.

Autres événements indésirables observés au cours des essais cliniques avec l'olanzapine dans toutes les indications

La discussion suivante concerne principalement les changements de prise de poids observés au cours des essais cliniques dans toutes les indications.

Changements au niveau du poids :

Une prise de poids a été très fréquemment observée chez les patients traités par olanzapine au cours des essais cliniques. Dans 13 études contrôlées par placebo portant sur la monothérapie à l'olanzapine, 22,2 % des patients traités par l'olanzapine ont gagné ≥ 7 % de leur poids corporel initial contre 3 % des patients traités par placebo, avec une exposition médiane à l'événement de 8 semaines; 4,2 % des patients traités par l'olanzapine ont gagné ≥ 15 % de leur poids initial contre 0,3 % des patients traités par placebo, avec une exposition médiane à l'événement de 12 semaines. Une prise de poids cliniquement significative a été observée dans toutes les catégories d'indice de masse corporelle (IMC) de base.

Dans les études à long terme (au moins 48 semaines), l'ampleur de la prise de poids et la proportion de patients traités par olanzapine ayant présenté une prise de poids cliniquement significative étaient plus importantes que dans les études à court terme. Le pourcentage de

patients ayant pris ≥ 25 % de leur poids corporel initial lors d'une exposition à long terme était très fréquent (≥ 10 %).

Prolactine :

Dans les essais cliniques contrôlés (jusqu'à 12 semaines), des élévations de la prolactine ont été observées chez 30 % des patients traités par olanzapine contre 10,5 % des patients traités par placebo. Chez la majorité de ces patients, les élévations étaient légères. Chez les patients atteints de schizophrénie, les événements indésirables liés aux menstruations sont potentiellement associés à des élévations de la prolactine¹ étaient fréquents (< 10 % à ≥ 1 %), tandis que les événements indésirables liés à la fonction sexuelle et aux seins étaient peu fréquents (< 1 % à $\geq 0,1$ %). Chez les patients traités pour d'autres maladies mentales², les événements indésirables liés à la fonction sexuelle (dysfonction érectile, diminution de la libido, perte de libido, orgasme anormal) potentiellement associés à des élévations de la prolactine étaient fréquents (< 10 % à ≥ 1 %), tandis que les événements indésirables liés aux seins et aux menstruations étaient peu fréquents (< 1 % à $\geq 0,1$ %).

Modifications des signes vitaux :

La bradycardie a été rarement observée dans les essais cliniques.

Réaction de photosensibilité :

Des réactions de photosensibilité ont été rarement observées dans les essais cliniques.

Le tableau 3 résume les principaux termes relatifs aux effets indésirables des médicaments et leurs fréquences identifiés à partir d'une base de données intégrée de 42 études cliniques sur l'olanzapine terminées chez l'adulte, composées de 7 787 patients exposés à l'olanzapine dans des études cliniques contrôlées par placebo ou par comparateur.

Tableau 3 : Principaux effets indésirables des médicaments issus des essais cliniques sur l'olanzapine

Système corporel/Effet indésirable signalé	Fréquence				
	≥ 10 %	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et $\geq 0,1$ %	$< 0,1$ % et $\geq 0,01$ %	$< 0,01$ %
Organisme entier					
Pyrexie		X			
Cardiovasculaire					
¹ Hypotension orthostatique	X				
Appareil digestif					
Distension abdominale			X		
Système musculosquelettique					

¹ Analyse des EIAT jusqu'à 52 semaines de traitement

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

Système corporel/Effet indésirable signalé	Fréquence				
	≥ 10 %	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
Arthralgie		X			
Systeme nerveux					
Amnésie			X		
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
Épistaxis			X		
Analytes de laboratoire					
Résultats biochimiques					
¹ Augmentation de la phosphatase alcaline		X			
¹ Gamma glutamyltransférase (GGT) (U/L) – Élevé		X			
¹ Acide urique (mcmol/L) – Élevé		X			
Hématologie					
¹ Leucopénie, y compris neutropénie		X			

¹ Tel qu'évalué par les valeurs mesurées dans la base de données des essais cliniques.

Effets indésirables dose-dépendants :

La relation dose-effet des événements indésirables a été évaluée à l'aide des données d'un essai clinique avec une plage posologique fixe. Le tableau 4 énumère les événements indésirables liés au traitement pour lesquels la réponse à la dose a augmenté de manière statistiquement significative dans cet essai clinique.

Tableau 4 : *Essais sur la schizophrénie : Effets indésirables dose-dépendants dans une gamme de doses fixes, essai clinique contrôlé par placebo ¹ sur l'olanzapine par voie orale*

Appareil ou système/événement indésirable	Pourcentage de patients signalant l'effet			
	Placebo (n = 68)	Olanzapine 5 ± 2,5 mg/jour (n = 65)	Olanzapine 10 ± 2,5 mg/jour (n = 64)	Olanzapine 15 ± 2,5 mg/jour (n = 69)
Appareil digestif				
Constipation	0 %	6,2 %	9,4 %	14,5 %
Systeme nerveux				
Rêves anormaux	0 %	0 %	1,6 %	4,3 %
Étourdissements	2,9 %	7,7 %	9,4 %	17,4 %
Somnolence	16,2 %	20,0 %	29,7 %	39,1 %
Appareil respiratoire				

Appareil ou système/événement indésirable	Pourcentage de patients signalant l'effet			
	Placebo (n = 68)	Olanzapine 5 ± 2,5 mg/jour (n = 65)	Olanzapine 10 ± 2,5 mg/jour (n = 64)	Olanzapine 15 ± 2,5 mg/jour (n = 69)
Pharyngite	1,5 %	3,1 %	1,6 %	10,1 %

¹ Une dermatite fongique a également été signalée avec une réponse à la dose statistiquement significativement accrue, mais elle n'est pas incluse car la cause du médicament était éloignée.

Le tableau 5 énumère les événements indésirables survenus pendant le traitement dans le cadre d'un essai randomisé, à double insu, à dose fixe, d'une durée de 8 semaines, comparant 10 (n = 199), 20 (n = 200) et 40 (n = 200) mg/jour d'olanzapine chez des patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif. Des différences statistiquement significatives entre les 3 groupes de doses ont été observées pour les résultats de sécurité suivants : fatigue, étourdissements, augmentation de la prolactine et prise de poids (changement moyen).

Tableau 5 : Essai sur la schizophrénie : Effets indésirables dose-dépendants dans un essai clinique à dose fixe contrôlé par placebo portant sur l'olanzapine orale ¹

Événement indésirable	Olanzapine 10 mg/jour (n = 195)	Olanzapine 20 mg/jour (n = 191)	Olanzapine 40 mg/jour (n = 197)
Fatigue ^{2,3} (% signalant un événement)	1,5 %	2,1 %	6,6 %
Étourdissements ³ (% signalant un événement)	2,6 %	1,6 %	6,6 %
Élévation de la prolactine ^{2,3,4} (% signalant un événement)	31,2 %	42,7 %	61,1 %
Élévation de la prolactine ^{2,3} (variation moyenne entre la valeur initiale et la valeur finale)	- 10,5 ng/mL	-1,7 ng/mL	4,9 ng/mL
Prise de poids ≥ 7 % à tout moment (% signalant un événement)	14,0 %	18,4 %	20,5 %
Gain de poids ² (variation moyenne entre la valeur initiale et la valeur finale)	1,9 kg	2,3 kg	3,0 kg

¹ Étude HGLF : Étude de phase IV de 8 semaines, parallèle, randomisée, à double insu, à dose fixe, chez des patients atteints de schizophrénie et de troubles schizo-affectifs, évaluant l'efficacité dose-réponse et l'innocuité de l'olanzapine 10, 20 et 40 mg/jour. Les patients ont été titrés jusqu'à atteindre leur dose randomisée sur 2 semaines.

² différence significative entre 10 et 40 mg/jour

³ différence significative entre 20 et 40 mg/jour

⁴ > 24,2 ng/mL (femme) ou > 18,77 ng/mL (homme) à tout moment pendant l'essai

Incidence des symptômes extrapyramidaux apparus pendant le traitement :

Le tableau 6 énumère le pourcentage de patients présentant des symptômes extrapyramidaux apparus pendant le traitement, tels qu'évalués par des analyses catégorielles d'échelles d'évaluation formelles au cours d'un traitement aigu dans un essai clinique contrôlé comparant l'olanzapine orale à 3 plages de dosage fixes avec un placebo dans le traitement de la

schizophrénie.

Tableau 6 : *Essais sur la schizophrénie : Symptômes extrapyramidaux apparus pendant le traitement évalués par des échelles d'évaluation de l'incidence dans un essai clinique contrôlé par placebo à doses fixes – Phase aiguë¹*

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

1. Aucune différence statistiquement significative.

2. Pourcentage de patients avec un score total sur l'échelle de Simpson-Angus ≥ 3.

3. Pourcentage de patients avec un score global sur l'échelle d'akathisie de Barnes ≥ 2.

Le tableau 7 énumère le pourcentage de patients présentant des symptômes extrapyramidaux apparus pendant le traitement, évalués par les événements indésirables signalés spontanément au cours du traitement aigu dans le même essai clinique contrôlé comparant l'olanzapine orale à 3 plages de dosage fixes avec un placebo dans le traitement de la schizophrénie. Des résultats similaires ont été observés lors de l'essai de prolongation à long terme, à double insu et en monothérapie (jusqu'à 1 an) de traitement d'entretien bipolaire comparant l'olanzapine au placebo; l'incidence statistique d'akathisie était plus élevée pour les doses combinées d'olanzapine par rapport au placebo.

Tableau 7 : *Essais sur la schizophrénie : Symptômes extrapyramidaux apparus pendant le traitement, évalués par l'incidence des événements indésirables dans un essai clinique contrôlé par placebo à doses fixes par voie orale — Phase aiguë¹*

Symptômes extrapyramidaux	Pourcentage de patients signalant l'effet			
	Placebo (n = 68)	Olanzapine 5 ± 2,5 mg/jour (n = 65)	Olanzapine 10 ± 2,5 mg/jour (n = 64)	Olanzapine 15 ± 2,5 mg/jour (n = 69)
Événements dystoniques ²	1 %	3 %	2 %	3 %
Événements parkinsoniens ³	10 %	8 %	14 %	20 %
Événements d'Akathisie ⁴	1 %	5 %	11 % ¹	10 % ¹
Événements dyskinétiques ⁵	4 %	0 %	2 %	1 %
Événements résiduels ⁶	1 %	2 %	5 %	1 %
Tout événement extrapyramidal	16 %	15 %	25 %	32 % ¹

1. Différence statistiquement significative par rapport au placebo.

2. Les patients présentant les termes COSTART suivants ont été comptés dans cette catégorie : dystonie, spasme

- généralisé, rigidité du cou, crise oculogyre, opisthotonos, torticolis.
3. Les patients ayant reçu l'un des diagnostics suivants selon la terminologie COSTART ont été inclus dans cette catégorie : akinésie, rigidité en roue dentée, syndrome extrapyramidal, hypertonie, hypokinésie, faciès figé, tremblement.
 4. Les patients ayant reçu l'un des diagnostics suivants selon la terminologie COSTART ont été inclus dans cette catégorie : akathisie, hyperkinésie.
 5. Les patients ayant reçu l'un des diagnostics suivants selon la terminologie COSTART ont été inclus dans cette catégorie : syndrome buccoglosse, choréoathétose, dyskinésie, dyskinésie tardive.
 6. Les patients ayant reçu l'un des diagnostics suivants selon la terminologie COSTART ont été inclus dans cette catégorie : trouble du mouvement, myoclonie, contractions musculaires.

Autres essais expérimentaux

Événements indésirables cérébrovasculaires (EICV) chez les patients âgés atteints de démence

Les données provenant de cinq essais contrôlés contre placebo menés chez des patients âgés atteints de psychose liée à la démence (Alzheimer, vasculaire ou mixte ; olanzapine n = 1 178 et placebo n = 478) suggèrent une incidence plus élevée d'événements indésirables cérébrovasculaires (EICV) chez les patients traités par olanzapine comparativement à ceux traités par placebo (1,3 % contre 0,4 %, respectivement). Bien que l'incidence des EICV ne soit pas significativement différente lorsqu'elle est analysée avec le test exact de Fisher ($p = 0,177$), la différence s'est avérée significative lorsque l'on a contrôlé simultanément l'âge, le sexe et le type de démence à l'aide de la régression de Poisson ($p = 0,0428$). Quatre patients sont décédés dans le groupe olanzapine contre 1 patient dans le groupe placebo. Dans les essais d'innocuité en ouvert d'une durée allant jusqu'à 59 semaines chez des patients atteints de démence (n = 231), 7 cas d'événements indésirables cérébrovasculaires, dont 2 décès, ont été signalés (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les données de ces essais suggèrent que les patients ayant reçu un diagnostic de démence de type vasculaire ou mixte avaient une probabilité 5 fois plus élevée de souffrir d'événements indésirables cardiovasculaires que les patients ayant reçu un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Il n'existe pas suffisamment d'informations pour déterminer si les effets indésirables cérébrovasculaires (EICV) chez les patients âgés atteints de démence sont spécifiquement associés à l'olanzapine ou à tous les agents antipsychotiques.

L'utilisation d'olanzapine n'est pas approuvée chez les patients âgés atteints de démence.

Mortalité globale

Une méta-analyse de 13 essais contrôlés a révélé que le taux de mortalité est plus élevé chez les patients âgés atteints de démence qui sont traités par des antipsychotiques atypiques que chez ceux recevant un placebo. Dans cinq essais contrôlés par placebo portant sur l'olanzapine par voie orale dans cette population, l'incidence de mortalité était de 3,5 % chez les patients traités par l'olanzapine contre 1,5 % chez les patients traités par placebo. L'olanzapine n'est pas indiquée chez les patients âgés atteints de démence.

Effets indésirables chez les patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans) L'olanzapine n'est pas indiquée pour un usage pédiatrique, y compris chez les patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans).

Les types d'événements indésirables observés chez les patients adolescents traités par olanzapine étaient similaires à ceux observés chez les patients adultes. Bien qu'aucun essai clinique visant à comparer les adolescents aux adultes n'ait été mené, les données des essais sur les adolescents ont été comparées à celles des essais sur les adultes.

L'augmentation moyenne du poids chez les adolescents (4,6 kg sur une durée médiane d'exposition de 3 semaines) était supérieure à celle des adultes (2,6 kg sur une durée médiane d'exposition de 7 semaines).

Dans les études à long terme (au moins 24 semaines), l'ampleur de la prise de poids et la proportion de patients adolescents traités par olanzapine qui ont présenté une prise de poids cliniquement significative étaient supérieures à celles des études à court terme et supérieures à celles des patients adultes ayant des expositions comparables. Avec une exposition à long terme, environ la moitié des patients adolescents ont gagné $\geq 15\%$ et près d'un tiers ont gagné $\geq 25\%$ de leur poids corporel de base. Parmi les patients adolescents, la prise de poids moyenne était la plus importante chez les patients qui étaient en surpoids ou obèses au départ.

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

Principaux effets indésirables des médicaments et fréquences observés lors des essais cliniques chez des patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans)

Le tableau 8 résume les principaux termes relatifs aux effets indésirables du médicament pour l'olanzapine par rapport au placebo et leurs fréquences identifiées uniquement au cours des essais cliniques chez les patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans).

Tableau 8 : Principaux effets indésirables des médicaments et fréquences observés lors des essais cliniques chez des patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans)

Système corporel/Effet indésirable signalé	Olanzapine		Placebo	
	Fréquence	N	Fréquence	N
Organisme entier				
Prise de poids $\geq 7\%$ du poids corporel de base (kg) ²	40,6 %	197	9,8 %	112
Prise de poids $\geq 15\%$ du poids corporel de base (kg) ³	7,1 %	197	2,7 %	112
Appareil digestif				
Sécheresse buccale	6,15 %	179	0 %	89
Augmentation de l'appétit	24 %	179	6 %	89

Système corporel/Effet indésirable signalé	Olanzapine		Placebo	
	Fréquence	N	Fréquence	N
Système nerveux				
Sédation ¹	44,1 %	179	9 %	89

¹ Représentation d'un groupe de termes MedDRA comprenant : hypersomnie, léthargie, sédation, somnolence.

² Durée médiane d'exposition à l'événement = 4 semaines

³ Durée médiane d'exposition à l'événement = 19 semaines

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Lipides :

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée allant jusqu'à 12 semaines, les patients traités par olanzapine ont présenté une augmentation moyenne plus importante du cholestérol total à jeun, du cholestérol LDL et des triglycérides par rapport aux patients traités par placebo.

Les augmentations moyennes des valeurs lipidiques à jeun (cholestérol total, cholestérol LDL et triglycérides) étaient plus importantes chez les patients sans signe de dysrégulation lipidique au départ. Cependant, en ce qui concerne les variations moyennes des triglycérides à jeun, la différence entre l'olanzapine et le placebo était plus importante chez les patients présentant des signes de dysrégulation lipidique au départ. Des élévations des taux de triglycérides à jeun $\geq 11,3$ mmol/L ont été rarement observées avec l'utilisation d'olanzapine (durée médiane d'exposition de 8 semaines).

Tableau 9 : Modifications des valeurs lipidiques à jeun issues des études contrôlées par placebo sur l'olanzapine en monothérapie chez l'adulte, d'une durée de traitement allant jusqu'à 12 semaines

Analyte de laboratoire	Olanzapine*	Placebo
Triglycérides : à jeun normaux à élevés (< 1,70 mmol/L à $\geq 2,26$ mmol/L)	9,2 % (n = 457)	4,4 % (n = 251)
Triglycérides : à jeun, limites à élevées ($\geq 1,70$ mmol/L et < 2,26 mmol/L à $\geq 2,26$ mmol/L)	39,3 % (n = 135)	20,0 % (n = 65)
Cholestérol total : à jeun normal à élevé (< 5,18 mmol/L à $\geq 6,22$ mmol/L)	2,8 % (n = 392)	2,4 % (n = 207)

Analyte de laboratoire	Olanzapine*	Placebo
Cholestérol total : à jeun limite à élevé ($\geq 5,18$ mmol/l et $< 6,22$ mmol/L à $\geq 6,22$ mmol/L)	23,0 % (n = 222)	12,5 % (n = 112)
Cholestérol LDL : à jeun normal à élevé ($< 2,59$ mmol/L à $\geq 4,14$ mmol/L)	0 % (n = 154)	1,2 % (n = 82)
Cholestérol LDL : à jeun, limite à élevé ($\geq 2,59$ mmol/L et $< 4,14$ mmol/L à $\geq 4,14$ mmol/L)	10,6 % (n = 302)	8,1 % (n = 173)

*Durée médiane d'exposition de 8 semaines.

En ce qui concerne le cholestérol HDL à jeun, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les patients traités par olanzapine et les patients traités par placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Endocrinien/métabolisme](#)).

La proportion de patients ayant présenté des changements au niveau du cholestérol total, du cholestérol LDL ou des triglycérides de la normale ou limite à élevée, ou des changements au niveau du cholestérol HDL de la normale ou limite à faible, était plus élevée dans les études à long terme (au moins 48 semaines) que dans les études à court terme. Des modifications cliniquement significatives des lipides à jeun apparues pendant le traitement ont été observées chez des patients présentant ou non des signes de dyslipidémie au départ.

Glycémie

Dans les essais cliniques (jusqu'à 52 semaines), l'olanzapine a été associée à une variation moyenne de la glycémie plus importante par rapport au placebo.

La différence dans les changements moyens entre l'olanzapine et le placebo était plus importante chez les patients présentant des signes de dysrégulation du glucose au départ (y compris les patients diagnostiqués avec un diabète sucré ou qui répondaient à des critères suggérant une hyperglycémie), et ces patients ont présenté une augmentation plus importante de l'HbA1c par rapport au placebo.

Chez les patients présentant une glycémie à jeun normale au départ ($< 5,5$ mmol/L), 2,2 % (n = 543) des patients traités par olanzapine (durée d'exposition médiane de 8 semaines) ont présenté une glycémie élevée ($\geq 6,99$ mmol/L) pendant le traitement par olanzapine contre 3,4 % (n = 293) des patients traités par placebo. Chez les patients présentant des taux de glycémie à jeun limites au départ ($\geq 5,5$ mmol/L et $< 6,99$ mmol/L), 17,4 % (n = 178) de ceux traités par olanzapine (durée d'exposition médiane de 5 semaines) ont présenté des taux de glycémie élevés

($\geq 6,99$ mmol/L) pendant le traitement par olanzapine contre 11,5 % (n = 96) de ceux traités par placebo.

La proportion de patients dont le taux de glucose est passé d'un niveau normal ou limite au départ à un niveau élevé a augmenté au fil du temps. Des modifications cliniquement significatives de la glycémie à jeun liées au traitement ont été observées chez des patients présentant ou non des signes de dysrégulation de la glycémie au départ.

Une glycosurie a été fréquemment signalée chez les patients traités par olanzapine au cours des essais cliniques.

Autres changements de laboratoire

L'olanzapine est associée à des augmentations asymptomatiques de la TGP, de la SGOT et de la GGT (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Hépatique](#)). L'olanzapine est également associée à des augmentations généralement légères de la prolactine sérique, qui diminuent généralement avec la poursuite du traitement médicamenteux. L'olanzapine est également associée à des élévations asymptomatiques des éosinophiles et de l'acide urique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Rénal](#)) et à des diminutions du bicarbonate sérique.

Dans 5 essais cliniques à double insu contrôlés par placebo portant sur des patients âgés atteints de psychose liée à la démence (n = 1 184 au total dans les groupes olanzapine et n = 478 au total dans les groupes placebo), les patients traités par olanzapine ont montré des taux d'incidence significativement plus élevés que les patients traités par placebo de faible albumine (10,4 % contre 5,5 %, respectivement), de faible hémoglobine (4,2 % contre 1,8 %) et de faible hématocrite (4,6 % contre 2,4 %). Parmi les patients présentant de faibles valeurs d'albumine, 3,6 % dans le groupe traité par olanzapine contre 1,4 % dans le groupe traité par placebo ont également présenté une infection respiratoire liée au traitement. Aucune relation causale entre les deux événements indésirables n'a été établie.

Les augmentations moyennes de la glycémie à jeun étaient similaires chez les adolescents et les adultes traités par olanzapine; cependant, la différence entre les groupes olanzapine et placebo était plus grande chez les adolescents que chez les adultes.

Dans les études à long terme (au moins 24 semaines), les variations de la glycémie, de la normale à la référence à une valeur élevée, étaient rares (< 1 % et $\geq 0,1$ %).

Les augmentations moyennes du cholestérol total à jeun, du cholestérol LDL et des triglycérides étaient généralement plus importantes chez les adolescents que chez les adultes traités par olanzapine. Cependant, dans les essais à court terme, les différences entre l'olanzapine et le placebo étaient similaires chez les adolescents et les adultes.

La proportion de changements cliniquement significatifs apparus pendant le traitement au niveau du cholestérol total à jeun, du cholestérol LDL et des triglycérides normaux à élevés ou limites à élevés était plus élevée chez les adolescents que chez les adultes, et les différences entre l'olanzapine et le placebo dans ces catégories de valeurs de laboratoire étaient également généralement plus importantes chez les adolescents. Dans des études à long terme, des changements cliniquement significatifs du cholestérol total, du cholestérol LDL et des triglycérides apparus sous traitement ont été observés chez des adolescents avec ou sans signes de dyslipidémie au départ.

Par rapport aux adultes, les adolescents traités par olanzapine ont connu une incidence significativement plus élevée de taux élevés de prolactine (47 % chez les adolescents traités par olanzapine contre 30 % chez les adultes traités par olanzapine) et des augmentations moyennes significativement plus élevées des taux de prolactine.

Les élévations des aminotransférases hépatiques (3 fois la limite supérieure de la normale) sont plus fréquentes chez les adolescents (12,1 %) que chez les adultes (5,4 %).

Tableau 10 : Effets indésirables des médicaments liés à la chimie clinique et leurs fréquences d'après les essais cliniques chez les patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans)

Résultats biochimiques				
ALT/TGP > 3X LSN chez tous les patients randomisés avec ALT initiale < = 3X LSN ¹	12,1 %	174	2,3 %	87
Augmentation de l'AST/SGOT ²	27,6 %	163	3,8 %	79
Diminution de la bilirubine totale ³	22,1 %	154	6,7 %	75
Augmentation de la GGT ⁴	10,1 %	169	1,2 %	83
Augmentation du taux de prolactine ⁵	47,4 %	116	6,8 %	59
Cholestérol – total, à jeun normal à élevé (< 4,40 mmol/L à ≥ 5,18 mmol/L) ⁶	6,9 %	87	2,3 %	43
Cholestérol – total, à jeun limite à élevé (≥ 4,40 mmol/L et < 5,18 mmol/L à ≥ 5,18 mmol/L) ⁶	38,9 %	36	7,7 %	13
Cholestérol LDL : à jeun normal à élevé (< 2,85 mmol/L à ≥ 3,37 mmol/L)	5,1 %	98	4,5 %	44
Cholestérol LDL : à jeun limite à élevé (≥ 2,85 mmol/L et < 3,37 mmol/L à ≥ 3,37 mmol/L)	48,3 %	29	0 %	9
Triglycérides, à jeun normaux à élevés (< 1,02 mmol/L à > 1,47 mmol/L) ⁶	26,9 %	67	10,7 %	28
Triglycérides, à jeun, limites à élevées (≥ 1,02 mmol/L et ≤ 1,47 mmol/L à > 1,47 mmol/L) ⁶	59,5 %	37	35,3 %	17
Glycémie à jeun normale à élevée (< 5,55 mmol/L à ≥ 6,99 mmol/L) ⁶	0 %	124	1,9 %	53

Glycémie à jeun limite à élevée ($\geq 5,55$ mmol/L et $< 6,99$ mmol/L à $\geq 6,99$ mmol/L) ⁷	14,3 %	14	0 %	13
--	--------	----	-----	----

¹ Pages de référence Covance :	Faible	Élevée
(mmol/L) Femmes 13 - $\leq 17,999$	3	21
(mmol/L) Homme 13 - $\leq 17,999$	3	21

² Plages de référence Covance	Faible	Élevée
(U/L) Femmes 13 - $\leq 17,999$	0	33
(U/L) Homme 13 - $\leq 17,999$	0	51

³ Plages de référence Covance pour la prolactine telles que publiées par Wiedemann et Jonetz-Mentzel (1993)	
Femme : 12 à 14 ans :	2,52 à 16,90 ng/mL
14 à 19 ans :	4,20 à 39,00 ng/mL
Homme : 12 à 14 ans :	2,84 à 24,00 ng/mL
14 à 19 ans :	2,76 à 16,10 ng/mL

⁴ La durée médiane d'exposition était de 3 semaines

⁵ La durée médiane d'exposition était de 5 semaines

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Le tableau 11 résume les principaux termes relatifs aux effets indésirables des médicaments et leurs fréquences identifiées à partir de la surveillance après la mise sur le marché au niveau mondial, en plus de ce qui a été signalé dans les essais cliniques (voir la section précédente [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)). On n'a pu établir de relation causale entre l'olanzapine et ces événements.

Tableau 11 : Principaux effets indésirables observés avec les formulations d'olanzapine¹

Système corporel/Effet indésirable signalé	Fréquence				
	$\geq 10\%$	$< 10\%$ et $\geq 1\%$	$< 1\%$ et $\geq 0,1\%$	$< 0,1\%$ et $\geq 0,01\%$	$< 0,01\%$
Organisme entier					
Réaction allergique ²					X
Réaction d'arrêt ³					X
Cardiovasculaire					
Thromboembolie veineuse, y compris Embolie pulmonaire et veine profonde Thrombose					X
Appareil digestif					
Pancréatite					X

Système corporel/Effet indésirable signalé	Fréquence				
	≥ 10 %	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
Hypersécrétion salivaire ⁸			X		
Hématologique					
Thrombopénie ⁴					X
Troubles hépatobiliaires					
Hépatite				X	
Jaunisse					X
Insuffisance hépatique					X
Métaboliques					
Coma diabétique					X
Acidocétose diabétique ⁵					X
Hypercholestérolémie ⁷					X
Hyperglycémie				X	
Hypertriglycéridémie ^{6,7}					X
Exacerbation d'un diabète préexistant				X	
Système musculosquelettique					
Rhabdomyolyse					X
Système nerveux					
Syndrome des jambes sans repos (SJSR) ⁸			X		
Crises convulsives				X	
Bégaiement ^{1,9}			X		
Peau et appendices					
Alopécie					X
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS)					X
Éruption cutanée				X	
Appareil génito-urinaire					
Priapisme					X
Incontinence urinaire					X
Rétention urinaire					X
Analytes de laboratoire					
<i>Résultats biochimiques</i>					

Système corporel/Effet indésirable signalé	Fréquence				
	≥ 10 %	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01 %
Augmentation de la bilirubine totale					X

1. Événement indésirable identifié à partir d'une surveillance post-commercialisation spontanée.
2. Par exemple, éruption maculopapuleuse, réaction anaphylactoïde, œdème de Quincke, prurit ou urticaire.
3. C'est-à-dire une diarrhée, des nausées ou des vomissements.
4. Y compris un cas de purpura thrombopénique.
5. Le terme COSTART est acidose diabétique.
6. Le terme COSTART est hyperlipémie.
7. Des taux aléatoires de cholestérol ≥ 6,22 mmol/L et des taux aléatoires de triglycérides ≥ 11,30 mmol/L ont été très rarement signalés.
8. Événement indésirable identifié à partir de rapports post-commercialisation spontanés, dont la fréquence a été déterminée à l'aide de la base de données des essais cliniques sur l'olanzapine.
9. Le bégaiement n'a été évalué que dans le cadre des formulations orales, et la revue ne comportait aucun détail concernant la formulation intramusculaire à action rapide.

Comme avec d'autres antipsychotiques atypiques, des rapports isolés post-commercialisation d'événements indésirables graves d'origine cardiovasculaire, y compris des décès, ont été signalés avec l'olanzapine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

Des cas de neutropénie, de granulocytopénie et d'agranulocytose ont été signalés pendant le traitement par des antipsychotiques. Il est donc recommandé d'effectuer une formule sanguine complète avant l'instauration du traitement par olanzapine, puis périodiquement tout au long du traitement.

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris d'embolie pulmonaire mortelle, ont été signalés avec des médicaments antipsychotiques, dont l'olanzapine. Cependant, étant donné que les patients nécessitant un traitement antipsychotique présentent souvent des facteurs de risque acquis de thrombose veineuse (TEV), tous les facteurs de risque possibles de la thrombose veineuse (TEV), par exemple l'immobilisation, doivent être identifiés et des mesures préventives doivent être prises.

On doit avertir les patients du risque de constipation grave associé au traitement par olanzapine et leur demander d'informer leur médecin s'ils sont aux prises avec une constipation ou si cette dernière s'aggrave, car ils pourraient devoir prendre des laxatifs.

Les antipsychotiques atypiques, y compris l'olanzapine, ont été associés à des cas d'apnée du sommeil, avec ou sans gain pondéral concomitant. L'olanzapine doit être prescrite avec prudence aux patients qui ont des antécédents ou des facteurs de risque d'apnée du sommeil.

Des risques de somnambulisme (marcher pendant son sommeil) et de troubles de l'alimentation liés au sommeil ont été associés à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques, dont l'olanzapine.

Des cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) et d'hyponatrémie ont été identifiés au cours de la période post-commercialisation.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le métabolisme de l'olanzapine peut être affecté par des inhibiteurs ou des inducteurs des isoformes du cytochrome P450, en particulier l'activité du CYP1A2. La clairance de l'olanzapine a été augmentée par le tabagisme ou par la coadministration de carbamazépine. Il est connu que le tabagisme et le traitement à la carbamazépine induisent l'activité du CYP1A2. Les inhibiteurs puissants connus de l'activité du CYP1A2 peuvent diminuer la clairance de l'olanzapine. L'olanzapine n'est pas un inhibiteur puissant de l'activité du CYP1A2. La pharmacocinétique de la théophylline, un médicament principalement métabolisé par le CYP1A2, n'est pas modifiée par l'olanzapine.

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool : Compte tenu des principaux effets de l'olanzapine sur le SNC, la prudence est de mise lorsqu'elle est prise en association avec d'autres médicaments à action centrale et de l'alcool, car des effets pharmacologiques additifs tels qu'une sédation accrue peuvent survenir.

Tabagisme : Un tabagisme concomitant peut induire le métabolisme de l'olanzapine.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le tableau 12 sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 12 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Charbon actif	EC	L'administration concomitante de charbon actif a réduit la biodisponibilité orale de l'olanzapine de 50 à 60 %.	Le charbon actif peut être un agent utile pour réduire l'absorption de l'olanzapine en cas de surdosage (voir 5 SURDOSE).
Antiacides, par exemple aluminium, magnésium	EC	Aucun effet.	Des doses uniques d'antiacide (aluminium, magnésium) n'ont pas affecté la biodisponibilité orale de l'olanzapine.
Agents antihypertenseurs	T	S.O.	En raison de son potentiel à induire une hypotension, l'olanzapine peut renforcer les effets de certains agents antihypertenseurs. La prudence est de mise chez les patients recevant des médicaments pouvant induire une hypotension, une bradycardie ou une dépression respiratoire.
Carbamazépine	EC	La C_{max} , l'ASC et la $t_{1/2}$ de l'olanzapine étaient systématiquement plus faibles lorsqu'elle était administrée après la carbamazépine.	Un traitement concomitant par carbamazépine peut induire le métabolisme de l'olanzapine.
Cimétidine	EC	Aucun effet.	Des doses uniques de cimétidine n'ont pas affecté la biodisponibilité orale de l'olanzapine.
Inducteurs du CYP1A2	<i>In vitro</i>	La modélisation de la population a suggéré que la clairance de l'olanzapine est corrélée à l'activité du CYP1A2.	Les agents qui induisent le CYP1A2 tels que l'oméprazole peuvent augmenter la clairance de l'olanzapine.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs du CYP1A2, par exemple fluvoxamine, ciprofloxacine, kétoconazole	EC	Il a été démontré que la fluvoxamine, un inhibiteur spécifique du CYP1A2, inhibe de manière significative le métabolisme de l'olanzapine. L'augmentation moyenne de la C _{max} de l'olanzapine après la fluvoxamine était de 54 % chez les femmes non-fumeuses et de 77 % chez les hommes fumeurs. L'augmentation moyenne de l'ASC de l'olanzapine était respectivement de 52 % et 108 %.	Une dose initiale plus faible d'olanzapine doit être envisagée chez les patients qui utilisent de la fluvoxamine ou tout autre inhibiteur du CYP1A2, tels que la ciprofloxacine ou le kétoconazole. Une diminution de la dose d'olanzapine doit être envisagée si un traitement par un inhibiteur du CYP1A2 est instauré.
Diazépam	EC	Aucun effet.	Dans les essais cliniques avec des doses uniques d'olanzapine par voie orale, aucune inhibition du métabolisme du diazépam (P450 CYP3A4) n'a été observée.
Agonistes de la dopamine, agonistes de la lévodopa	T		Comme elle présente un antagonisme dopaminergique in vitro, l'olanzapine peut antagoniser les effets de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments métabolisés par les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A du P450	<i>In vitro</i>	Dans les études in vitro sur des microsomes humains, l'olanzapine a montré un faible potentiel d'inhibition des cytochromes P450-CYP1A2, -CYP2C9, -CYP2C19, -CYP2D6 et -CYP3A (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).	Il est donc peu probable que l'olanzapine entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement importantes médiées par les voies métaboliques décrites. Cependant, la possibilité que l'olanzapine puisse modifier le métabolisme d'autres médicaments, ou que d'autres médicaments puissent modifier le métabolisme de l'olanzapine, doit être prise en compte lors de la prescription de l'olanzapine.
Fluoxétine	EC	La fluoxétine (60 mg en dose unique ou 60 mg par jour pendant 8 jours) entraîne une augmentation moyenne de 16 % de la concentration maximale d'olanzapine et une diminution moyenne de 16 % de la clairance de l'olanzapine.	L'ampleur de l'impact de ce facteur est faible par rapport à la variabilité globale entre les individus et, par conséquent, la modification de la dose n'est pas systématiquement recommandée.
Imipramine/Désipramine	EC	Aucun effet.	Dans les essais cliniques avec des doses uniques d'olanzapine par voie orale, aucune inhibition du métabolisme de l'imipramine/désipramine (P450-CYP2D6) n'a été observée.
Lithium ou buprénorphine	EC	Aucun effet.	L'olanzapine orale n'a montré aucune interaction lorsqu'elle était coadministrée avec

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			le lithium ou le biperidène.
Théophylline	EC	Aucun effet.	La pharmacocinétique de la théophylline, un médicament principalement métabolisé par le CYP1A2, n'a pas été modifiée par l'olanzapine dans un essai clinique avec des doses uniques de théophylline IV.
Valproate	<i>In vitro</i>	Des études <i>in vitro</i> utilisant des microsomes hépatiques humains ont montré que l'olanzapine a peu de potentiel pour inhiber la glucuronidation du valproate, qui est la principale voie métabolique. De plus, il a été démontré que le valproate a peu d'effet sur le métabolisme de l'olanzapine <i>in vitro</i> . L'administration concomitante quotidienne <i>in vivo</i> de 10 mg d'olanzapine pendant 2 semaines n'a pas affecté les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du valproate.	Par conséquent, l'administration concomitante d'olanzapine ne nécessite pas d'ajustement de la posologie du valproate.
Warfarine	EC	Aucun effet.	Dans les essais cliniques portant sur des doses uniques d'olanzapine par voie orale, aucune inhibition du métabolisme de la warfarine (P450 CYP2C9) n'a été observée.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

L'absorption de l'olanzapine n'est pas affectée par la nourriture.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'olanzapine, une thiénobenzodiazépine, est un agent antipsychotique qui présente un large profil pharmacologique sur un certain nombre de systèmes récepteurs. Dans les études précliniques, l'olanzapine a montré des affinités pour les récepteurs de la sérotonine 5HT_{2A/C}, 5HT₃, 5HT₆; de la dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; muscariniques M₁₋₅; adrénergiques α_1 et histaminiques H₁.

10.2 Pharmacodynamie

Propriétés pharmacodynamiques :

L'olanzapine présente une forte affinité de liaison aux récepteurs *in vitro* pour les sous-types de récepteurs dopaminergiques D₂, D₃, D₄ (K_i = 11 à 31 nM), 5-HT_{2A/C} (K_i = 4 et 11 nM, respectivement), 5-HT₃, 5-HT₆, muscariniques M₁-M₅ (K_i = 1,9 à 2,5 nM), adrénergiques α_1 (K_i = 19 nM) et histaminiques H₁ (K_i = 7 nM), tout en présentant une affinité plus faible pour les sous-types de récepteurs dopaminergiques D₁ et D₅ (K_i = 51 à 119 nM). Dans un paradigme comportemental prédictif de l'activité antipsychotique, l'olanzapine a réduit la réponse d'évitement conditionnée chez les rats à des doses inférieures à 4 fois celles nécessaires pour produire une catalepsie. Dans une étude TEP à dose unique (10 mg) menée chez des sujets sains, l'olanzapine a produit une occupation des récepteurs 5-HT_{2A} supérieure à celle des récepteurs dopaminergiques D₂. Le pourcentage d'occupation de D₂ était inférieur à la valeur seuil prédictive d'événements extrapyramidaux.

Chez les animaux, il a été observé que l'olanzapine produisait une réduction significative de la décharge des cellules dopaminergiques A10. Le nombre de neurones A9 spontanément actifs est resté constant ou a augmenté. Ceci peut expliquer la faible incidence des effets secondaires extrapyramidaux de l'olanzapine, généralement associés aux antipsychotiques classiques.

L'olanzapine augmente également les taux extracellulaires de dopamine d'une manière régionale spécifique dans le cortex préfrontal, de manière similaire aux stabilisateurs de l'humeur, au lithium et au valproate.

Affinités de liaison aux récepteurs in vitro :

Les affinités de liaison de l'olanzapine par rapport à la clozapine et à l'halopéridol sont résumées dans le tableau 13. Le profil de liaison de l'olanzapine présente des similitudes avec celui produit par la clozapine, bien que l'affinité de l'olanzapine soit légèrement supérieure pour les récepteurs de la dopamine D₁ et D₂ et inférieure pour les récepteurs 2. En ce qui concerne les sous-types de récepteurs 5-HT, les deux agents présentent la plus grande affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. Le rapport d'activité entre les récepteurs 5-HT_{2A} et D₂ est légèrement inférieur pour l'olanzapine que pour la clozapine, bien que l'olanzapine soit toujours environ deux fois plus active sur les récepteurs 5-HT_{2A} que sur les récepteurs D₂. Les deux composés présentent également une forte affinité pour les sous-types de récepteurs muscariniques, en particulier le site m₁. Les constantes d'affinité (K_i, nM) pour l'olanzapine, la clozapine et l'halopéridol sont présentées ci-dessous :

Tableau 13 : Constantes d'affinité pour l'olanzapine, la clozapine et 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	3 630 ± 85

Composé	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	5-HT ₃
Olanzapine	> 10 000	1 355 ± 380	800 ± 190	4 ± 0,4	11 ± 1	57
Clozapine	770 ± 220	1 200 ± 170	980 ± 115	12 ± 3	8 ± 0,8	69
Halopéridol	7 930 ± 500	> 10 000	6 950 ± 950	78 ± 22	3 085	> 1 000

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	1 475 ± 300	1 200 ± 180	1 600 ± 305	> 10 000	Non testé

L'olanzapine n'a pas d'activité significative sur les récepteurs GABA_A, benzodiazépine ou β. L'olanzapine interagit également avec les récepteurs de la dopamine D₄ (K_i 27 nM).

Des études biochimiques *in vivo* ont été menées pour confirmer les données de liaison et étudier les conséquences fonctionnelles de l'interaction avec ces sites récepteurs de neurotransmetteurs.

Études neuroendocrines *in vivo* :

Il a été démontré que les concentrations de corticostérone chez les rats peuvent être augmentées par des mécanismes médiés par la 5-HT ou par la dopamine. L'olanzapine antagonise les augmentations de corticostérone induites par le récepteur 5-HT (induit par la quipazine) (DE_{50} 0,57 mg/kg) et le récepteur D_2 de la dopamine (induit par le pergolide) (DE_{50} 3 mg/kg). Ces résultats montrent que l'olanzapine a une plus grande activité sur les récepteurs 5-HT par rapport aux récepteurs D_2 de la dopamine *in vivo*. Ces résultats complètent les études comportementales montrant que l'olanzapine antagonise préférentiellement une réponse induite par la 5-HT.

Pharmacologie comportementale *in vivo* :

Dans les études comportementales, l'olanzapine présente un large profil pharmacologique, comme le prédisent les données biochimiques.

L'olanzapine bloque le comportement d'escalade induit par l'apomorphine avec une DE_{50} d'environ 5 mg/kg. Il a été précédemment démontré que la réponse d'escalade nécessite l'activation des récepteurs D_1 et D_2 . Ces résultats indiquent donc que l'olanzapine possède une activité antagoniste de la dopamine *in vivo*.

Une deuxième étude sur des souris a examiné la capacité de l'olanzapine à bloquer les contractions de la tête induites par le 5 hydroxytryptophane (5 HTP), un test probablement médié par les récepteurs 5 HT₂. L'olanzapine a produit des réductions liées à la dose dans la réponse de contraction de la tête avec une DE_{50} s approximative de 2 mg/kg. L'olanzapine bloque préférentiellement la contraction de la tête, par rapport à la réponse d'escalade, démontrant que cet agent présente une plus grande activité au niveau du récepteur 5 HT par rapport aux récepteurs de la dopamine *in vivo*. Ces résultats concordent avec ceux signalés chez le rat, montrant que l'olanzapine antagonise préférentiellement les élévations de la corticostérone induites par la 5-HT plutôt que par la dopamine (Moore et coll. 1993).

Des doses d'olanzapine de 2,5 à 10 mg/kg ont produit une réduction significative des tremblements induits par l'oxotrémorine chez la souris, avec une DE_{50} de 3 mg/kg. Ces résultats démontrent que l'olanzapine possède une activité anticholinergique *in vivo* à des doses qui antagonisent également les effets médiés par la dopamine.

L'inhibition d'une réponse d'évitement conditionnée 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 l'apparition de symptômes extrapyramidaux en clinique. Les DE_{50} des différents composés bloquant une réponse d'évitement conditionnée ou induisant une catalepsie chez le rat sont données dans le tableau 14.

Tableau 14 : Effet de l'olanzapine et de l'halopéridol sur la réponse d'évitement conditionnée (CAR) et l'induction de la catalepsie (CAT) chez les rats à capuchon Lister

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

Remarque : Les résultats sont exprimés en valeurs DE₅₀ (mg/kg po) avec des intervalles de confiance à 95 % indiqués entre parenthèses. Le rapport est DE₅₀ CAT/DE₅₀ CAR.

Bien que l'olanzapine induise une catalepsie, celle-ci ne se produit qu'à des doses supérieures à celles nécessaires pour bloquer la réponse d'évitement conditionnée.

Plusieurs rapports ont montré que l'agent « atypique », la clozapine, diffère des antipsychotiques « typiques » dans ses effets sur le comportement contrôlé par un programme. Dans un test de conflit sur un rat ou un pigeon, l'olanzapine, la clozapine et le chlórdiazépoxyde ont produit les changements caractéristiques dans les taux de réponse associés aux anxiolytiques, bien que l'effet de l'olanzapine et de la clozapine ait été plus faible que celui observé avec le chlórdiazépoxyde. Les trois composés ont diminué ou n'ont eu aucun effet sur les taux élevés de réponse produits dans la composante de récompense, tandis que les taux dans le temps mort, et en particulier dans la période de conflit, ont augmenté. Ce type de profil n'a pas été observé avec l'antipsychotique « typique », l'halopéridol, qui a seulement diminué les taux dans tous les composants. Ces données soulignent encore davantage le profil « atypique » de l'olanzapine.

Électrophysiologie *in vivo* :

Les agents antipsychotiques « typiques », tels que l'halopéridol, réduisent la décharge spontanée des neurones dopaminergiques A9 et A10 dans le SNC après une administration chronique. On pense que le système A9 (système nigrostriatal) intervient dans les troubles moteurs extrapyramidaux, tandis que le système A10 (système mésolimbique) a été associé à l'activité antipsychotique des composés. L'olanzapine (10 et 20 mg/kg par voie sous-cutanée pendant 21 jours) a produit une réduction significative de la décharge des cellules dopaminergiques A10. Le nombre de neurones A9 spontanément actifs est resté constant ou a augmenté. Ces résultats sont très similaires à ceux signalés précédemment pour la clozapine et soulignent davantage le profil pharmacologique « atypique » de l'olanzapine.

Métabolisme humain et animal :

Chez les espèces animales (souris, rats et chiens) utilisées pour l'évaluation toxicologique, l'olanzapine a été métabolisée par des réactions d'hydroxylation aromatique (formant des métabolites phénoliques et/ou leurs conjugués glucuronides), d'oxydation allylique (alkyle), de N-désalkylation et de N-oxydation.

Bien que les similitudes dans le devenir métabolique de l'olanzapine chez les animaux (souris, rats et chiens) et chez l'homme incluent les voies d'hydroxylation 2-alkyle, de désalkylation N et d'oxydation N, deux différences significatives peuvent être notées. Premièrement, la

glucuronidation directe, produisant principalement du glucuronide 10 N et dans une moindre mesure du glucuronide 4' N, était une voie métabolique importante chez l'homme. Ces N glucuronides étaient absents chez les espèces animales, à l'exception d'une trace de 10 N glucuronide dans l'urine de chien. Deuxièmement, aucun métabolite résultant de l'oxydation aromatique n'a été trouvé dans les fluides biologiques humains. Le singe ne semble pas non plus former de glucuronide 10 N, mais il est similaire aux humains en ne produisant apparemment pas de métabolites résultant de l'attaque oxydative du cycle benzénique de l'olanzapine.

10.3 Pharmacocinétique

Dans le tableau 15 suivant, un résumé des paramètres pharmacocinétiques cliniquement pertinents pour l'olanzapine peut être trouvé.

Tableau 15 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine chez des sujets sains

Statistique	t _{1/2} (h)	CL (l/h)	Vd (l)
Nombre d'observations	491	491	479
Moyenne	33,1	26,1	1,148
Médiane	30,5	23,6	1,091
5 ^e percentile	20,7	12,0	660
95 ^e percentile	54,1	46,9	1,792
Minimum	14,5	7,1	400
Maximum	79,5	142,0	2,438

CL, clairance plasmatique; t_{1/2}, demi-vie d'élimination; Vd, volume de distribution.

Les estimations des paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine ont été regroupées de manière sélective dans 15 études de pharmacologie clinique (études à dose unique uniquement) comprenant un total de 193 sujets.

Tableau 16 : Principales données pharmacocinétiques de l'olanzapine

Caractéristiques des patients	Demi-vie (heures)	Clairance plasmatique (l/h)
Non-fumeur	38,6	18,6
Tabagisme	30,4	27,7
Femme	36,7	18,9
Homme	32,3	27,3
Personnes âgées (65 ans et plus)	51,8	17,5
Personnes non âgées	33,8	18,2

Bien que le statut tabagique, le sexe et, dans une moindre mesure, l'âge puissent affecter la clairance et la demi-vie de l'olanzapine, l'ampleur de l'impact de ces facteurs individuels est faible par rapport à la variabilité globale entre les individus.

Absorption :

L'olanzapine est bien absorbée après administration orale, atteignant des concentrations plasmatiques maximales en 5 à 8 heures. L'absorption n'est pas affectée par la nourriture.

Distribution :

Les concentrations plasmatiques d'olanzapine administrée par voie orale étaient linéaires et proportionnelles à la dose dans les essais étudiant des doses de 1 à 20 mg. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'olanzapine après des doses orales uniques de 5, 10 et 15 mg étaient en moyenne de 7, 14 et 21 ng/mL, respectivement (20 ng/mL = 0,064 mcM). Chez les jeunes volontaires sains, après une administration répétée une fois par jour, la C_{max} à l'état d'équilibre était environ deux fois supérieure à celle obtenue après une dose unique (par exemple, 23 ng/mL contre 12 ng/mL pour une dose de 10 mg). Chez les personnes âgées, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre était environ 3 fois supérieure à celle obtenue après une dose unique (par exemple, 16 ng/mL contre 5 ng/mL pour une dose de 5 mg). Chez les sujets jeunes et âgés, des concentrations d'olanzapine à l'état d'équilibre ont été obtenues après sept jours d'administration d'une dose quotidienne unique.

Au fil du temps et de la plage posologique, les paramètres pharmacocinétiques d'un individu sont très cohérents. Cependant, les concentrations plasmatiques, la demi-vie et la clairance de l'olanzapine peuvent varier d'un individu à l'autre en fonction du statut tabagique, du sexe et de l'âge (voir [7.1 Populations particulières](#)). Les données issues d'études pharmacocinétiques groupées à dose unique ont montré que la demi-vie de l'olanzapine variait de 21 à 54 heures (5^e au 95^e percentile) et que la clairance plasmatique apparente variait de 12 à 47 L/h (5^e au 95^e percentile).

La liaison aux protéines plasmatiques de l'olanzapine était d'environ 93 % sur la plage de concentration d'environ 7 à environ 1 000 ng/mL. L'olanzapine est principalement liée à l'albumine et à la glycoprotéine acide α_1 .

Métabolisme :

L'olanzapine est métabolisée dans le foie par des voies conjugatives et oxydatives. Le principal métabolite circulant est le 10-N-glucuronide, qui est pharmacologiquement inactif et ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Les isoformes CYP1A2 et CYP2D6 du cytochrome P450 contribuent à la formation des métabolites N-desméthyl et 2-hydroxyméthyle. Les deux métabolites ont montré une activité pharmacologique *in vivo* significativement inférieure à celle de l'olanzapine dans les études animales. L'activité pharmacologique prédominante provient de la molécule mère, l'olanzapine.

Des études microsomaux *in vitro* montrent 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). Sur la base de ces valeurs de K_i , une faible inhibition de ces enzymes du cytochrome P-450 est attendue *in vivo* à des concentrations inférieures à 5 mcM (environ 1 500 ng/mL) car la concentration d'olanzapine sera inférieure à 10 % de sa valeur de K_i . Dans les études cliniques, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre observées de l'olanzapine sont rarement > 150 ng/mL (environ 0,5 mcM). Il est donc peu probable que l'olanzapine entraîne des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques cliniquement importantes médiées par les voies métaboliques décrites ci-dessus. (Voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Élimination :

Après administration orale à des sujets sains, la demi-vie de l'élimination terminale moyenne était de 33 heures (21 à 54 heures pour le 5^e au 95^e percentile) et la clairance plasmatique moyenne de l'olanzapine était de 26 L/h (12 à 47 L/h pour le 5^e au 95^e percentile). La pharmacocinétique de l'olanzapine variait en fonction du statut tabagique, du sexe et de l'âge.

Populations et états pathologiques particuliers

Personnes âgées : Dans une étude portant sur 24 sujets sains, la demi-vie d'élimination moyenne de l'olanzapine était environ 1,5 fois plus élevée chez les sujets âgés (> 65 ans) que chez les sujets non âgés (≤ 65 ans). La prudence est de mise lors de l'administration du médicament aux personnes âgées, en particulier s'il existe d'autres facteurs susceptibles d'influencer de manière additive le métabolisme du médicament et/ou la sensibilité pharmacodynamique (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Sexe : La clairance de l'olanzapine est environ 30 % inférieure chez les femmes que chez les hommes. Il n'y avait cependant aucune différence apparente entre les hommes et les femmes en termes d'efficacité ou d'effets indésirables. Des modifications de dosage en fonction du sexe ne devraient pas être nécessaires.

Origine ethnique : Dans une étude portant sur des sujets caucasiens, japonais et chinois, aucune différence n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'olanzapine entre les trois populations. Le statut de l'isoforme CYP2D6 du cytochrome P450 n'affecte pas le métabolisme de l'olanzapine.

Insuffisance hépatique : Aucune différence dans la pharmacocinétique d'une dose unique d'olanzapine par voie orale n'a été observée chez les sujets atteints d'une cirrhose cliniquement significative (qui étaient principalement des fumeurs) par rapport aux sujets sains (tous non-fumeurs). Cependant, aucune étude à doses multiples n'a été réalisée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Il n'y avait pas de différence significative dans la demi-vie d'élimination moyenne ou la clairance plasmatique de l'olanzapine entre les sujets présentant une insuffisance rénale sévère et les individus présentant une fonction rénale normale. Environ 57 % de l'olanzapine radiomarquée est excrétée dans l'urine, principalement sous forme de métabolites.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les comprimés à une température comprise entre 15 °C et 30 °C. Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les comprimés de PRO-OLANZAPINE ODT doivent être manipulés délicatement, les mains sèches.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

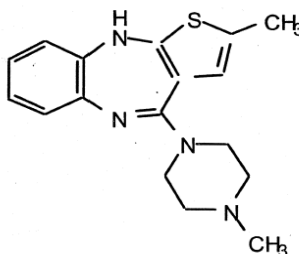
Substance pharmaceutique

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : Olanzapine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description :	L'olanzapine est un agent antipsychotique de la classe des thiénobenzodiazépines. C'est un solide cristallin jaune, soluble dans le n-propanol et pratiquement insoluble dans l'eau.
pKa :	5,00 et 7,40 dans du diméthylformamide/eau (60:40, v/v)
Point de fusion :	195 °C ± 2 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études d'efficacité et de sécurité Essais sur la schizophrénie et les troubles apparentés

L'efficacité de l'olanzapine par voie orale dans la réduction et le maintien de la réduction des manifestations de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés a été établie dans 3 essais cliniques bien contrôlés portant sur des patients psychotiques hospitalisés qui, à l'entrée, répondaient aux critères du DSM-III-R pour la schizophrénie (la plupart avec une évolution à l'entrée de « chronique avec exacerbation aiguë ») et 1 essai clinique bien contrôlé portant sur des patients psychotiques hospitalisés et externes qui, à l'entrée, répondaient aux critères du DSM-III-R pour la schizophrénie, le trouble schizophréniforme ou le trouble schizo-affectif. Les plans d'étude pour les études mentionnées ci-dessus et dans la section 14.2 se trouvent dans le tableau 17.

Tableau 17 : Caractéristiques des essais sur la schizophrénie et les troubles apparentés : administration orale

Paramètre	1	2	3	4	5
Nombre de sujets	335	152	431	1 996	894
Durée de l'étude	6 semaines	6 semaines	6 semaines	6 semaines	Essais d'entretien prolongés avec une durée médiane de traitement de 237 jours
Groupe de traitement	3 plages de dosage fixes : 5 ± 2,5 mg/jour 10 ± 2,5 mg/jour 15 ± 2,5 mg/jour	2 gammes de doses fixes : 1 mg/jour 10 mg/jour	3 gammes de doses fixes : 1 mg/jour 5 ± 2,5 mg/jour 10 ± 2,5 mg/jour 15 ± 2,5 mg/jour	1 gamme de dosage : 5 à 20 mg/jour	Voir les études 1, 3 et 4
Type de contrôle	Halopéridol 15 ± 5 mg/jour deux fois par jour, placebo	Placebo	Halopéridol 15 ± 5 mg/jour deux fois par jour	Halopéridol 5 à 20 mg/jour	Contrôlé
Autres caractéristiques	-	-	-	2:1 randomisation	Essais d'entretien à double insu et de prolongation des études 1, 3 et 4

Essais sur le trouble bipolaire

Manie bipolaire :

L'efficacité de l'olanzapine par voie orale dans le traitement de la manie bipolaire aiguë a été démontrée dans 5 études contrôlées, dont 2 études contrôlées par placebo, 2 études comparatives actives et 1 étude de cothérapie. Tous les patients inclus dans ces études avaient reçu un diagnostic de trouble bipolaire de type I et présentaient un épisode maniaque aigu ou mixte (avec ou sans caractéristiques psychotiques) selon les critères du DSM-IV, basés sur une évaluation clinique et confirmés par l'entretien clinique structuré du manuel diagnostique et statistique (SCID-P). La conception des études mentionnée ci-dessus et à la section 14.2 est présentée dans le tableau 18.

Tableau 18 : Caractéristiques des essais sur la manie bipolaire : administration orale

Paramètre	Études contrôlées par placebo		Essais comparateurs actifs		Essai de cothérapie
	1	2	3	4	5
Nombre de sujets	Y-MRS (Échelle d'évaluation de la manie de Young) : 70 LOCF (Report de la dernière observation) : 69	Y-MRS (Échelle d'évaluation de la manie de Young) : 60 LOCF : 55	Groupe olanzapine : 125 Groupe Divalproex : 126	Groupe olanzapine : 234 groupe halopéridol : 219	Olanzapine + Valproate ou Lithium : 229 Valproate ou Lithium seul : 115
Durée de l'étude	3 semaines	4 semaines	3 semaines (phase de continuation 11 mois)	6 semaines (6 semaines de phase de maintien de la réponse en l'absence de groupe placebo)	6 semaines (suivies d'une phase de 18 mois à double insu avec nouvelle répartition aléatoire)
Groupe de traitement	Plage posologique : 5 à 20 mg/jour	Plage posologique : 5 à 20 mg/jour	Plage posologique de l'olanzapine : 5 à 20 mg/jour Plage posologique de Divalproex : 500 à 2 500 mg/jour	Plage posologique de l'olanzapine : 5 à 20 mg/jour Plage posologique de l'halopéridol : 3 à 15 mg/jour	Cothérapie p/r à la monothérapie
Type de contrôle	Placebo	Placebo	Divalproex	Halopéridol	la monothérapie
Autres caractéristiques	-	-	Étude à double insu, à répartition aléatoire	Étude à double insu	Étude à double insu

14.2 Résultats de l'étude

Essais sur la schizophrénie et les troubles apparentés

- (1) Un essai contrôlé par placebo de 6 semaines (n = 335) a comparé 3 plages posologiques fixes d'olanzapine ($5 \pm 2,5$, $10 \pm 2,5$ et $15 \pm 2,5$ mg/jour une fois par jour), 1 plage posologique d'halopéridol (15 ± 5 mg/jour selon un schéma 2 f.p.j) et un placebo. Les deux plages de dosage les plus élevées de l'olanzapine étaient statistiquement significativement supérieures au placebo sur l'échelle d'évaluation psychiatrique brève (BPRS), l'échelle d'impressions cliniques globales - gravité de la maladie (CGI - S) et le groupe de psychoses positives BPRS. La dose la plus élevée d'olanzapine était statistiquement significativement supérieure au placebo et à l'halopéridol sur l'échelle d'évaluation des symptômes négatifs (SANS). L'efficacité de l'olanzapine augmente généralement avec la dose. La dose de $5 \pm 2,5$ mg/jour d'olanzapine était numériquement, mais pas statistiquement, significativement supérieure au placebo sur le score BPRS total et d'autres évaluations de la psychopathologie globale.
- (2) Un essai contrôlé par placebo de 6 semaines (n = 152) a comparé 2 doses fixes d'olanzapine (1 ou 10 mg/jour une fois par jour) et un placebo. L'olanzapine, 10 mg/jour, était statistiquement significativement supérieure au placebo sur le score total BPRS, le groupe de psychoses positives BPRS, l'échelle CGI-S, le score total de l'échelle des syndromes positifs et négatifs (PANSS), la sous-échelle positive PANSS et la sous-échelle négative PANSS. L'olanzapine, 1 mg/jour, semble être une dose sans effet, sans différence, cliniquement ou statistiquement, par rapport au placebo sur toute évaluation de la psychopathologie.
- (3) Un essai de comparaison de doses de 6 semaines (n = 431) a comparé 3 plages de doses fixes d'olanzapine ($5 \pm 2,5$, $10 \pm 2,5$ et $15 \pm 2,5$ mg/jour une fois par jour), d'olanzapine (1 mg/jour une fois par jour) et d'halopéridol (15 ± 5 mg/jour selon un schéma de 2 f.p.j). Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les groupes sur les mesures d'efficacité, à l'exception de la plage posologique la plus élevée d'olanzapine, qui était statistiquement significativement supérieure à l'olanzapine, 1 mg, sur le groupe de psychose positive BPRS, la sous-échelle positive PANSS et l'échelle CGI-S.
- (4) Un essai comparateur contrôlé de 6 semaines (n = 1996, randomisation 2:1, olanzapine:halopéridol) a comparé 1 plage posologique d'olanzapine (5 à 20 mg/jour 1 f.p.j) et 1 plage posologique d'halopéridol (5 à 20 mg/jour 1 f.p.j). Les doses modales moyennes aiguës (pour les patients ayant suivi au moins 3 semaines de traitement) étaient de 13,2 mg/jour pour l'olanzapine et de 11,8 mg/jour pour l'halopéridol. L'olanzapine était statistiquement significativement supérieure à l'halopéridol sur l'échelle totale BPRS, le groupe de psychose négative BPRS, la sous-échelle négative PANSS et l'échelle CGI-S. L'olanzapine s'est également révélée statistiquement significativement supérieure à l'halopéridol sur l'échelle d'évaluation de la dépression de

Montgomery-Asberg (MADRS). La validité de cette échelle chez les patients atteints de schizophrénie n'est cependant pas établie.

- (5) L'efficacité de l'olanzapine dans le cadre d'un traitement à long terme, c'est-à-dire > 6 semaines, a été évaluée dans le cadre de 3 essais d'entretien à double insu, contrôlés et prolongés (des essais aigus 1, 3 et 4 ci-dessus). Les patients qui ont montré une amélioration clinique adéquate après un traitement aigu à double insu ont été autorisés à poursuivre leur traitement aigu dans une phase d'entretien prolongée à double insu à long terme. Le maintien à long terme de la réponse au traitement (défini par une réduction continue des signes et symptômes suffisante pour ne pas nécessiter d'hospitalisation pour psychose) a été comparé au fil du temps (894 patients traités par olanzapine; la durée médiane du traitement était de 237 jours). Le pourcentage de patients maintenant une réponse au traitement sur un an a été comparé. L'olanzapine s'est avérée statistiquement significativement supérieure au placebo dans un essai contrôlé par placebo et était comparable ou statistiquement significativement supérieure au comparateur actif dans 3 des 3 essais contrôlés par comparateur actif.

Résumé des essais sur la schizophrénie et les troubles apparentés

Bien que l'efficacité de l'olanzapine à une dose de 5 mg/jour ne soit pas statistiquement supérieure à celle du placebo (voir 1 ci-dessus), certains patients recevant cette dose ont eu une bonne réponse aiguë et ont été bien maintenus pendant une phase de prolongation d'un an.

Les essais ci-dessus (y compris la prolongation ouverte) et un essai supplémentaire chez des patients gériatriques atteints de démence dégénérative primaire de type Alzheimer constituent la base de données principale (n = 2 500 patients traités par olanzapine, correspondant à 1 122,2 années-patients; n = 810 patients traités par halopéridol, correspondant à 193, années-patients; n = 236 patients traités par placebo, correspondant à 27,1 années-patients).

Résultats des essais sur le trouble bipolaire

Manie bipolaire :

Études contrôlées par placebo : Les 2 essais contrôlés par placebo ont évalué l'efficacité de l'olanzapine par rapport au placebo dans le traitement des épisodes bipolaires maniaques ou bipolaires mixtes, mesurée par le score total Y-MRS LOCF, variation moyenne de la valeur initiale à la valeur finale sur 3 semaines (n = 70 et n = 69, respectivement) et 4 semaines (n = 60 et n = 55, respectivement). Ces essais ont démontré la supériorité de l'efficacité de l'olanzapine par rapport au placebo. Les principales conclusions sont les suivantes :

- L'olanzapine, à une dose comprise entre 5 et 20 mg/jour, s'est avérée statistiquement supérieure au placebo pour améliorer les symptômes maniaques dans chaque étude (p = 0,019 et p < 0,001, respectivement).

- Dans chaque étude, un pourcentage statistiquement significativement plus élevé de patients traités par olanzapine (48,6 % et 64,8 %, respectivement) par rapport aux patients traités par placebo (24,2 % et 42,9 %, respectivement) ont répondu au traitement (réduction \geq 50 % du score total Y-MRS) ($p = 0,004$ et $p = 0,023$, respectivement).
- Dans chaque étude, le pourcentage de patients en rémission clinique (score total Y-MRS \leq 12) était significativement plus élevé chez les patients sous olanzapine (45,7 % et 61,1 %, respectivement) que chez les patients sous placebo (25,8 % et 35,7 %, respectivement) ($p = 0,020$ et $p = 0,013$, respectivement).
- L'efficacité de l'olanzapine ne différait pas significativement parmi les principaux sous-types de manie bipolaire, par exemple les patients ayant des antécédents de cycles rapides, avec ou sans caractéristiques psychotiques, et les patients bipolaires mixtes ou bipolaires maniaques.

Essais comparateurs actifs : Deux études comparatives actives ont été menées.

La première étude comparative active a évalué l'efficacité de l'olanzapine par rapport au divalproex dans le traitement des épisodes maniaques bipolaires et des épisodes mixtes bipolaires en utilisant le score total Y-MRS LOCF (variation moyenne entre le début et la fin de l'étude). Cette étude était une étude à double insu de 3 semaines avec une phase de poursuite à double insu de 11 mois. L'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de l'efficacité de l'olanzapine par rapport au divalproex à 3 semaines. Les patients ont été randomisés soit pour recevoir de l'olanzapine (5 à 20 mg/jour, $n = 125$) soit du divalproex (500 à 2 500 mg/jour, $n = 126$). Les principales conclusions sont les suivantes :

- L'olanzapine s'est avérée statistiquement supérieure au divalproex dans l'amélioration des symptômes maniaques tels que mesurés par le score de changement Y-MRS à 3 semaines (améliorations moyennes de 13,4 et 10,4 points, respectivement, $p = 0,028$).
- La proportion de patients répondant aux critères de réponse n'était pas statistiquement significativement différente entre les groupes olanzapine et divalproex (54,4 % et 42,3 %, respectivement) ($p = 0,059$).
- La proportion de patients en rémission clinique était significativement plus élevée chez les patients sous olanzapine (47,2 %) que chez les patients sous divalproex (34,1 %) ($p = 0,039$).

La deuxième étude comparative active a évalué l'efficacité de l'olanzapine par rapport à l'halopéridol dans le traitement des épisodes bipolaires maniaques ou mixtes en évaluant la proportion de patients en rémission définie par le protocole des symptômes maniaques et dépressifs à 6 semaines. La rémission a été définie comme : 1) obtenir une amélioration de la symptomatologie clinique des symptômes maniaques et dépressifs; 2) avoir obtenu des réductions spécifiques des scores totaux Y-MRS et HAMD-21; et 3) continuer à prendre le médicament à l'étude à la semaine 6. Cet essai comprenait une phase à double insu de 6 semaines suivie d'une phase de maintien de la réponse à double insu de 6 semaines en l'absence d'un groupe placebo. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement par olanzapine 5 à 20 mg/jour (n = 234) ou par halopéridol 3 à 15 mg/jour (n = 219). Les principales conclusions sont les suivantes :

- L'olanzapine et l'halopéridol se sont révélés tout aussi efficaces pour améliorer les symptômes maniaques.
- Une réponse clinique au traitement a été définie comme une amélioration ≥ 50 % du score total Y-MRS entre le début et la fin de l'étude. Dans les deux groupes de traitement, une grande proportion de patients ont répondu au traitement. À la fin de la phase aiguë, 72,3 % et 74,2 % des patients traités par olanzapine et halopéridol ont respectivement satisfait aux critères de réponse, et à la fin de la phase de continuation, presque tous les patients ont été classés comme répondeurs (96,3 % des 160 patients traités par olanzapine et 94,1 % des 136 patients traités par halopéridol).
- La proportion de patients en rémission symptomatique à la fin de la phase aiguë (6 semaines) était similaire pour les patients sous olanzapine et halopéridol (52,1 % contre 46,1 %, respectivement ($p = 0,152$)). Parmi les patients entrés dans la phase de continuation et n'étant pas en rémission symptomatique à 6 semaines, significativement plus de patients sous olanzapine (68,3 %) que de patients sous halopéridol (41,0 %) étaient en rémission à la fin de la période de continuation ($p = 0,014$).
- Les symptômes maniaques ont continué à s'améliorer chez les patients traités par olanzapine dans une mesure statistiquement significative.
- L'olanzapine s'est avérée statistiquement significativement plus efficace que l'halopéridol chez les patients sans caractéristiques psychotiques (les taux de rémission en phase aiguë étaient respectivement de 56,7 % chez 104 patients sous olanzapine et de 41,6 % chez 89 patients sous halopéridol) ($p = 0,043$).

Essai de cothérapie : Cet essai a évalué l'efficacité de l'olanzapine plus valproate ou lithium (cothérapie, n = 229) par rapport au valproate ou au lithium seul (monothérapie, n = 115) dans le traitement des épisodes bipolaires maniaques ou mixtes, mesurés par le score total Y-MRS LOCF, variation moyenne entre le début et la fin de l'étude. Cette étude était une étude à double insu de 6 semaines, suivie d'une phase à double insu avec une nouvelle répartition aléatoire d'une durée de 18 mois. Les principales conclusions sont les suivantes :

- L'olanzapine en association avec le valproate ou le lithium s'est avérée significativement plus efficace que la monothérapie (valproate ou lithium) pour améliorer les symptômes maniaques (améliorations moyennes de 13,1 et 9,1 points, respectivement) ($p = 0,003$).
- La proportion de patients ayant répondu cliniquement au traitement était statistiquement significativement plus élevée chez les patients recevant une cothérapie à l'olanzapine (67,7 %) que chez les patients recevant une monothérapie au lithium ou au valproate (44,7 %, $p < 0,001$).
- Le pourcentage de patients en rémission clinique était significativement plus élevé dans le groupe de cothérapie à l'olanzapine (78,6 %) par rapport au groupe de monothérapie au lithium ou au valproate (65,8 %, $p = 0,012$).
- La différence dans le temps jusqu'à la rémission était également statistiquement significative ($p = 0,002$). La durée médiane de rémission estimée était de 14 jours pour les patients traités par cothérapie à l'olanzapine et de 22 jours pour les patients traités par monothérapie.

Entretien bipolaire :

L'efficacité de l'olanzapine orale en monothérapie pour le traitement d'entretien du trouble bipolaire chez les patients ayant répondu au traitement aigu par olanzapine pour un épisode maniaque ou mixte a été démontrée dans deux essais contrôlés d'un an sur le « délai jusqu'à l'événement » : un essai contrôlé par placebo et un essai comparateur actif contre la monothérapie au lithium.

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

Pour les deux études : Les patients devaient répondre aux critères de réponse définis par l'étude (score total YMRS ≤ 12 et score total HAMD-21 ≤ 8) pendant le traitement en ouvert par olanzapine (ou olanzapine plus lithium dans l'étude comparative active) afin d'être randomisés dans la période d'entretien à double insu pour l'observation de la rechute définie par l'étude. La posologie était flexible (5 à 20 mg/jour pour l'olanzapine; taux sériques de 0,6 à 1,2 mEq/l pour le lithium).

Le critère de sortie était une rechute symptomatique du trouble bipolaire, soit une manie, soit une dépression. La rechute symptomatique de la manie a été définie comme l'atteinte d'un score total YMRS ≥ 15 , et la rechute symptomatique de la dépression comme l'atteinte d'un score total HAMD-21 ≥ 15 ; pour l'étude contrôlée par placebo uniquement, les définitions incluaient également le fait d'être hospitalisé pour manie ou dépression. Ainsi, la principale variable d'efficacité était le délai et l'incidence de la rechute symptomatique de sortie du trouble bipolaire, sur la base de l'analyse des courbes de temps jusqu'à rechute de Kaplan-Meier. Les principales caractéristiques des essais de maintien bipolaire sont présentées dans le tableau 19.

Tableau 19 : Caractéristiques des essais de traitement d'entretien bipolaire

Paramètre	1	2
Nombre de sujets	Groupe olanzapine : 225 Groupe placebo : 136	Groupe Olanzapine + Placebo : 217 Groupe lithium + placebo : 214
Durée de l'étude	1 an	1 an
Groupe de traitement	Plage posologique : 5 à 20 mg/jour	Plage posologique du groupe olanzapine : 5 à 20 mg/jour Plage posologique du groupe lithium : Taux sérique de 0,6 à 1,2 mEq/l
Type de contrôle	Placebo	Monothérapie au lithium

1) Étude contrôlée par placebo :

L'étude a évalué l'efficacité de l'olanzapine par rapport au placebo dans le traitement d'entretien des épisodes maniaques ou bipolaires mixtes en utilisant une analyse de la courbe de survie pour évaluer le temps et l'incidence de la rechute du trouble bipolaire. Dans cet essai, 361 patients ayant démontré des critères de réponse pendant une moyenne de 16 jours ont été randomisés soit pour poursuivre l'olanzapine à la même dose (n = 225) soit pour recevoir un placebo (n = 136), pour l'observation d'une rechute jusqu'à un an.

Les principales conclusions sont les suivantes :

- La figure 1 montre les courbes de temps jusqu'à rechute sur 1 an pour le nombre total d'abandons de l'étude dans chaque groupe au fil du temps, qu'il s'agisse d'une sortie due à une rechute ou d'un retrait dû à des événements indésirables ou à d'autres raisons. Le pourcentage de patients restant dans l'étude (c'est-à-dire sans rechute et ne s'étant pas retirés pour quelque raison que ce soit) peut être observé à chacun des points de 3, 6, 9 et 12 mois; à la fin de l'étude, ce pourcentage est de 24 % (n = 53) pour l'olanzapine et de 10 % (n = 13) pour le placebo. Le moment où 50 % des patients d'un groupe spécifique s'étaient retirés du traitement pour une raison quelconque était le jour 59 pour le groupe olanzapine, contre le jour 23 pour le groupe placebo.
- La figure 2 montre les courbes de temps jusqu'à rechute sur 1 an pour le critère de sortie de la rechute bipolaire (c'est-à-dire que les patients qui se sont retirés pour d'autres raisons ont été censurés et exclus des numérateurs et des dénominateurs calculés). L'olanzapine s'est avérée supérieure au placebo, tant pour l'incidence de rechute bipolaire (46,7 % contre 80,1 %, respectivement) que pour le temps médian de rechute (174 jours contre 22 jours, respectivement). Il convient de noter qu'une incidence élevée de rechute pour le groupe placebo n'est pas inattendue étant donné le temps limité pendant lequel les patients ont démontré des critères de réponse avant la randomisation.

- Les figures 2a et 2b montrent les courbes d'efficacité du temps jusqu'à la rechute pour chacune des rechutes maniaques et dépressives, respectivement. L'olanzapine a montré un avantage statistiquement significatif par rapport au placebo en termes de manie et de dépression, bien qu'un avantage plus important ait été observé dans la manie.

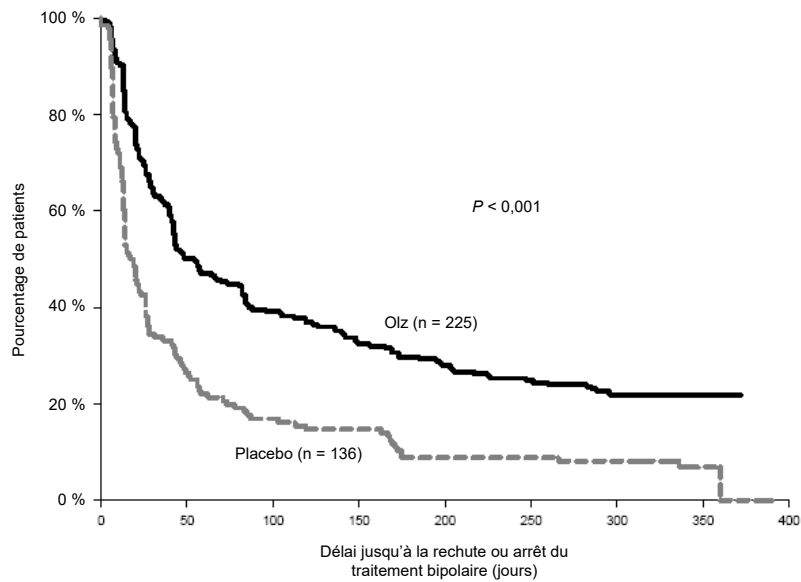


Figure 1 : Délai jusqu'à l'événement (rechute ou arrêt) pour l'étude HGHL; phase de traitement à double insu

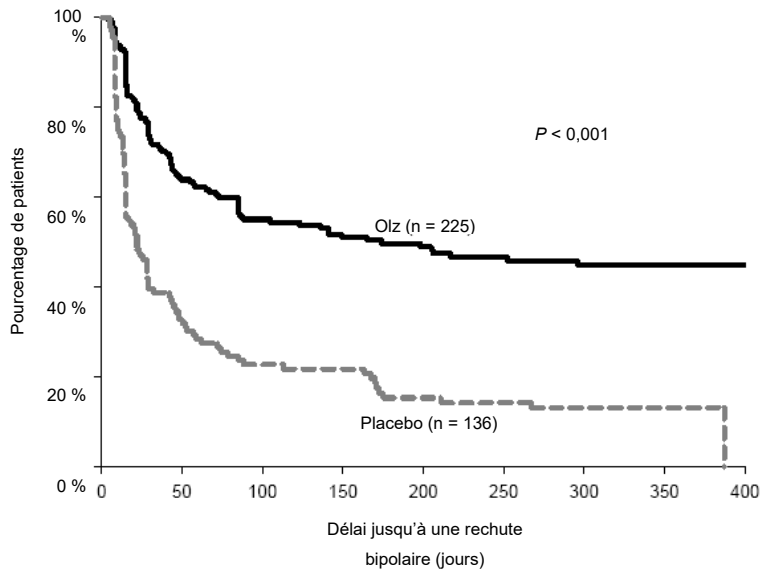


Figure 2 : Délai jusqu'à la rechute symptomatique du trouble bipolaire, y compris l'hospitalisation
Étude HGHL; phase de traitement à double insu

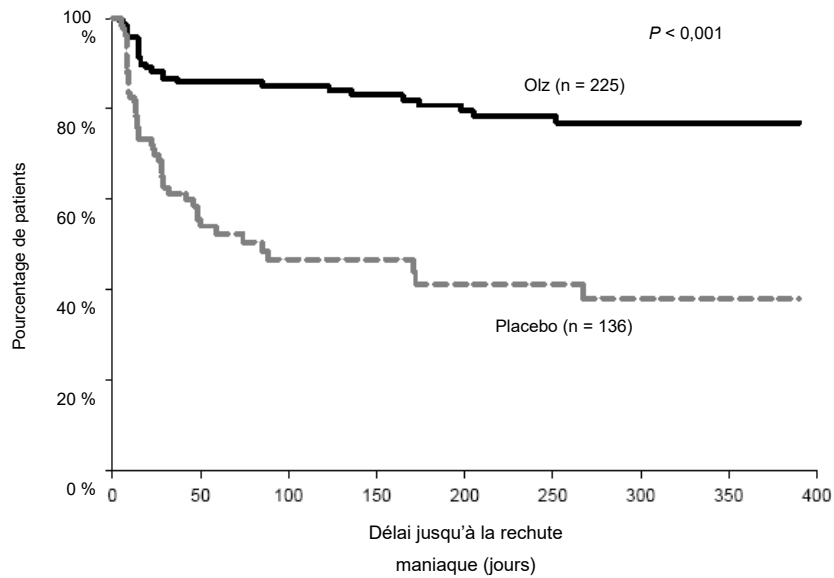


Figure 2a : Délai jusqu'à la rechute symptomatique de la manie, y compris l'hospitalisation
Étude HGHL; phase de traitement à double insu

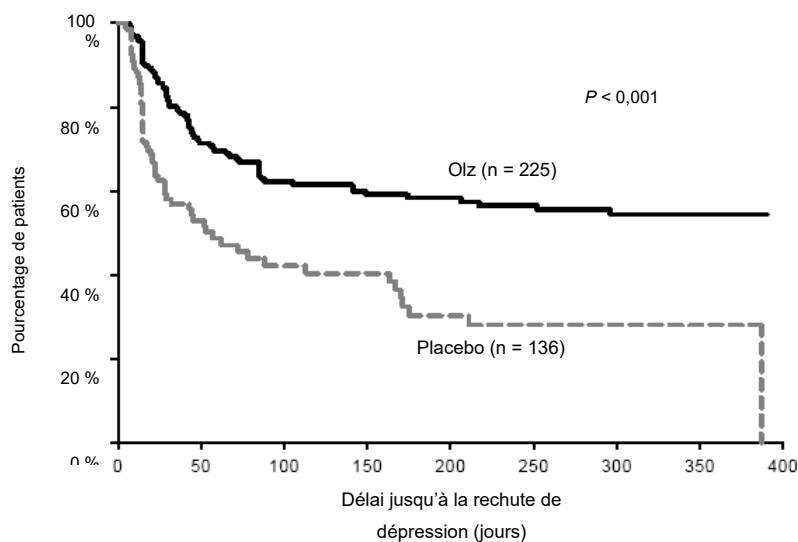


Figure 2b : Délai jusqu'à la rechute symptomatique de la dépression, y compris l'hospitalisation
Étude HGHL; phase de traitement à double insu

2) Essai avec comparateur actif :

L'étude a évalué l'efficacité de l'olanzapine par rapport au lithium dans le traitement d'entretien des épisodes maniaques ou bipolaires mixtes dans une conception de non-infériorité pour évaluer l'incidence de la rechute du trouble bipolaire et, en outre, en utilisant l'analyse de la courbe de survie pour évaluer le temps jusqu'à la rechute. Dans cet essai, 543 patients ayant démontré des critères de réponse pendant une moyenne de 20 jours ont été randomisés soit pour recevoir de l'olanzapine plus un placebo (n = 217) soit du lithium plus un placebo (n = 214) pour l'observation des rechutes pendant une période allant jusqu'à un an. Le premier mois de la période à double insu était une période de réduction progressive pour permettre un arrêt non brutal du lithium. La marge de non-infériorité utilisée dans cette étude était de : $\pm 20\%$ de l'efficacité observée pour la population de référence.

Les principales conclusions sont les suivantes :

- La figure 3 montre les courbes de temps jusqu'à la rechute sur 1 an pour le nombre total d'abandons de l'étude dans chaque bras au fil du temps, qu'il s'agisse d'une sortie due à une rechute ou d'un retrait dû à des événements indésirables ou à d'autres raisons. Le pourcentage de patients restant dans l'étude (c'est-à-dire sans rechute et ne s'étant pas retirés pour quelque raison que ce soit) peut être observé à chacun des points de 3, 6, 9 et 12 mois; à la fin de l'étude, ce pourcentage est de 42 % (n = 94) pour l'olanzapine et de 28 % (n = 61) pour le lithium. Le moment où 50 % des patients d'un groupe spécifique s'étaient retirés du traitement pour une raison quelconque était le jour 255 pour le groupe olanzapine, contre le jour 192 pour le groupe lithium.
- La figure 4 montre les courbes de temps jusqu'à la rechute sur 1 an pour le critère de sortie de la rechute bipolaire (c'est-à-dire que les patients qui se sont retirés pour d'autres

raisons ont été censurés et exclus des calculs des numérateurs et des dénominateurs). L'olanzapine n'était pas inférieure au lithium en ce qui concerne l'incidence de rechute bipolaire (30,0 % contre 38,8 %, respectivement) et le délai avant que 25 % des patients ne subissent une rechute (122 jours contre 143 jours, respectivement).

- On peut voir sur la figure 4 que pendant environ les cinq premiers mois de l'essai d'un an, le taux de rechute était plus élevé chez les patients traités par l'olanzapine; par la suite, le taux de rechute pour le lithium augmente, tandis que celui pour l'olanzapine se stabilise.
- Les figures 4a et 4b sont les courbes de temps jusqu'à la rechute sur 1 an pour chacun des critères de sortie de rechute maniaque et dépressive respectivement. L'olanzapine a montré un avantage statistiquement significatif par rapport au lithium en termes de taux de rechute maniaque et n'était pas inférieure en termes de rechute dépressive.

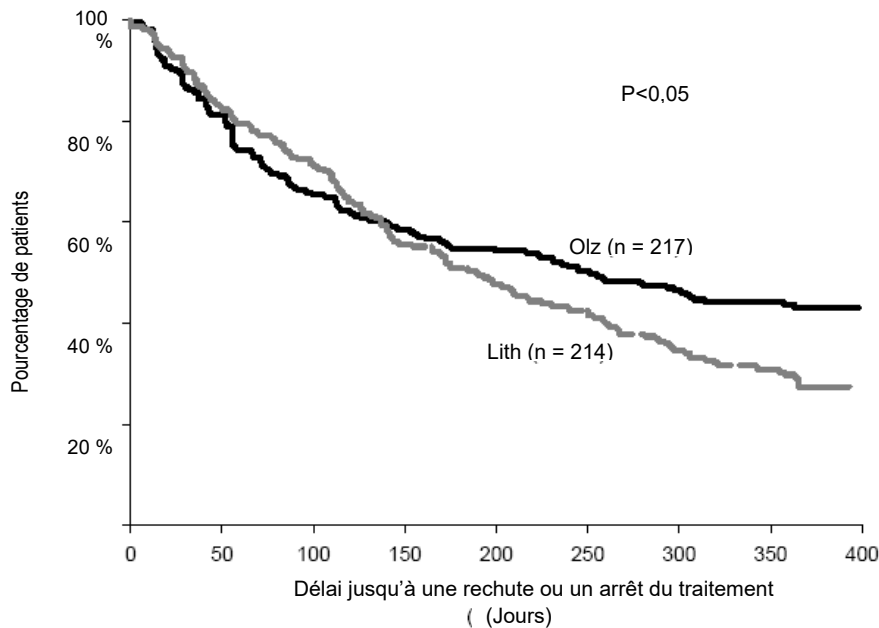


Figure 3 : Délai jusqu'à l'événement (rechute ou arrêt)
Étude HGHT; phase de traitement à double insu

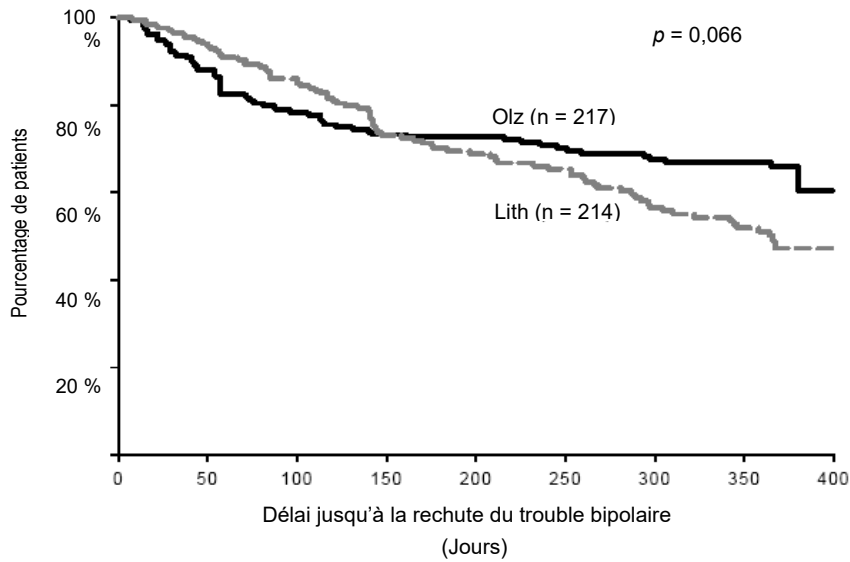


Figure 4 : Temps jusqu'à la rechute symptomatique du trouble bipolaire dans l'Étude HGHT; phase de traitement à double insu

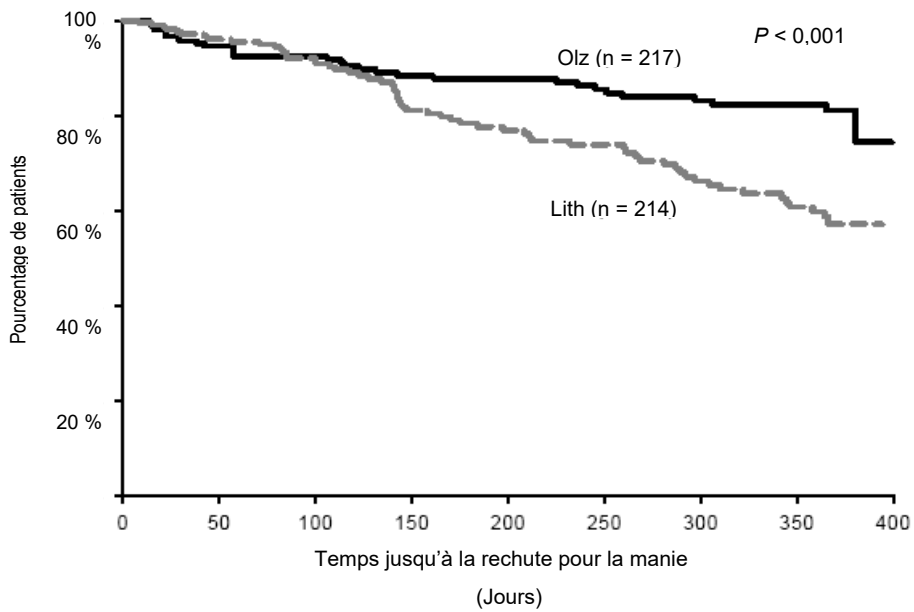


Figure 4a : Étude HGHT : temps écoulé jusqu'à la rechute symptomatique de la manie; phase de traitement à double insu

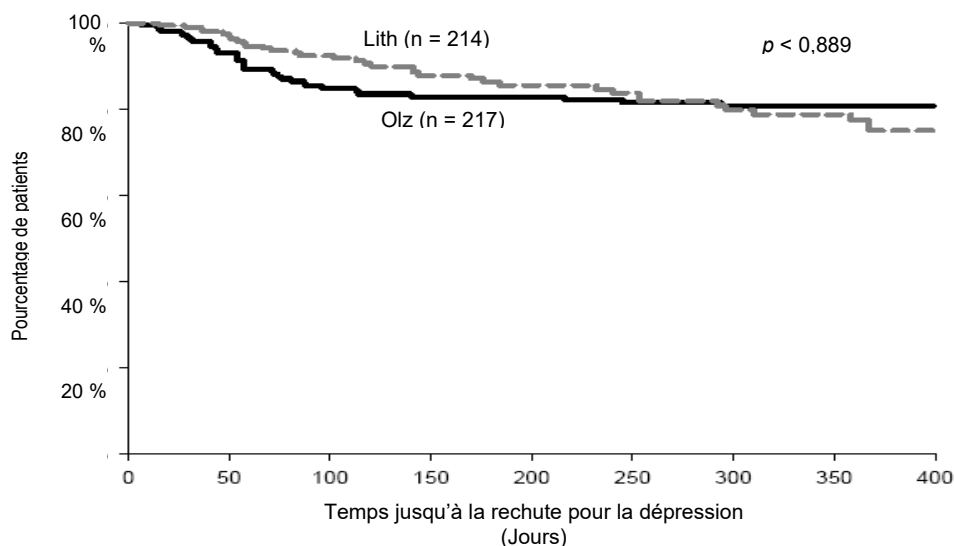


Figure 4b : Étude HGHT : temps jusqu'à la rechute symptomatique pour la dépression; phase de traitement é double insu

Résumé des essais sur le trouble bipolaire

Manie bipolaire : L'olanzapine s'est avérée plus efficace que le placebo et le divalproex et aussi efficace que l'halopéridol pour améliorer la symptomatologie maniaque globale chez les patients atteints de trouble bipolaire aigu de type I, d'épisode maniaque ou mixte, avec ou sans symptômes psychotiques, et avec ou sans antécédents de cycles rapides. L'olanzapine est associée à un début d'action plus rapide (sur la base du temps médian de rémission estimé par analyse de Kaplan-Meier) par rapport au divalproex et similaire à celui de l'halopéridol. L'ajout d'olanzapine a également amélioré les patients ne répondant pas au lithium ou au valproate. L'olanzapine n'a pas été associée à l'induction ou à l'aggravation des symptômes de dépression.

Entretien bipolaire : Deux études contrôlées d'un an soutiennent l'utilisation de l'olanzapine en monothérapie dans le traitement d'entretien des patients bipolaires qui ont répondu au traitement aigu par olanzapine pour un épisode maniaque ou mixte. D'après l'analyse des courbes de survie de Kaplan-Meier sur un an, il a été démontré que l'olanzapine était supérieure au placebo et non inférieure au lithium, tant en termes de délai de survenue que d'incidence de rechute bipolaire sur un an.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Biodisponibilité comparative de PRO-OLANZAPINE ODT

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée de PRO-OLANZAPINE ODT 10 mg comprimés à dissolution orale (Pro Doc Ltée.) et ZYPREXA^{MD} ZYDIS^{MD} 10 mg comprimés à dissolution orale (Eli Lilly Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes, hommes et femmes, en bonne santé et à jeun. Les données

comparatives de biodisponibilité des 20 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 21 – Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité – Sans eau

Olanzapine (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test¹	Référence²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _{0-72h} (ng·h/mL)	383,908 413,77 (31,20)	365,290 415,37 (26,19)	105,1	96,3 à 114,7
C _{max} (ng/mL)	12,920 14,08 (34,19)	12,165 14,08 (30,63)	106,2	94,5 à 119,4
T _{max} ³ (h)	4,00 (1,50 à 8,00)	4,00 (2,00 à 10,00)		

¹ PRO-OLANZAPINE ODT (olanzapine) comprimés à dissolution orale, 10 mg (Pro Doc Ltée.)

² ZYPREXA^{MD} ZYDIS^{MD} (olanzapine) comprimés à dissolution orale, 10 mg (Eli Lilly Canada Inc.)

³ Exprimé en médiane (intervalle) uniquement.

En raison de la longue demi-vie d'élimination de l'olanzapine, l'AUC_t et la T_{1/2} n'ont pas pu être calculés avec précision à partir des données obtenues dans cette étude.

15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux. Une vaste série d'études de toxicité aiguë, subchronique, chronique, reproductive et génétique ainsi que d'oncogénicité ont été menées pour étayer les essais cliniques sur l'olanzapine. Dans la plupart de ces études, l'olanzapine a été administrée par voie orale à des rongeurs, des lapins et des singes dans une suspension aqueuse contenant 5 à 10 % d'acacia et à des chiens sous forme de substance pure dans des capsules.

Toxicologie générale :

Les résultats des études toxicologiques confirment l'innocuité de l'olanzapine administrée par voie orale chez l'homme en tant qu'agent antipsychotique.

Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë de l'olanzapine a été étudiée chez la souris, le rat, le chien et le singe. La dose létale médiane estimée pour chaque espèce est indiquée ci-dessous dans le tableau 22.

Tableau 22 : Résumé de la toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	Dose létale médiane estimée (mg/kg/jour)	
		Hommes	Femmes
Souris	Orale	211	208
Rat	Orale	174	177
Chien	Orale	Les deux sexes > 100 mg/kg	
Singe	Nasogastrique	Les deux sexes > 100 mg/kg	
Rat	Intrapéritonéale	112	107

Les signes de toxicité chez les rongeurs comprenaient une hypoactivité, une léthargie, une faiblesse des pattes, un coma, des tremblements, des convulsions cloniques, une salivation, un mauvais toilettage et une prise de poids corporelle réduite.

Toxicité à long terme :

Des études d'administration subchronique d'une durée allant jusqu'à 3 mois ont été menées par voie orale chez la souris, le rat et le chien et des études de toxicité chronique d'une durée allant jusqu'à 1 an ont été menées par voie orale chez le rat et le chien.

Les effets prédominants chez les animaux de laboratoire ayant reçu de l'olanzapine étaient une dépression du SNC et des effets anticholinergiques liés à la pharmacologie du médicament. Une tolérance à la dépression du SNC s'est développée dans des études à doses répétées. Une diminution du gain de poids corporel a été constatée de manière constante chez les souris ayant reçu 30 mg/kg/jour et chez les rats ayant reçu 4 mg/kg/jour. Des effets sur les paramètres hématologiques ont été observés chez chaque espèce étudiée dans des études à doses répétées. Les rats ayant reçu 16 mg/kg/jour ont présenté une diminution du nombre de lymphocytes et de neutrophiles et une atrophie de la moelle osseuse cohérente avec la réduction marquée du gain de poids corporel. Les souris ayant reçu 3 mg/kg/jour ont développé une leucopénie, principalement due à une lymphocytopenie, mais également associée à une neutropénie. Une nécrose lymphoïde du thymus et de la rate a été observée chez les souris ayant reçu ≥ 10 mg/kg/jour. Des cas de neutropénie réversible, avec ou sans thrombocytopenie, ou d'anémie se sont développés chez un faible nombre de chiens traités avec 8 ou 10 mg/kg/jour. La moelle osseuse de certains chiens atteints de neutropénie induite par l'olanzapine a répondu à l'olanzapine avec un nombre de cellules granulocytaires en maturation inférieur à celui attendu; cependant, les cellules progénitrices et proliférantes étaient présentes en nombre adéquat. Aucun effet hématologique lié à l'olanzapine n'a été observé chez les chiens recevant de l'olanzapine à 2 ou 5 mg/kg/jour.

Les effets observés chez les rats, compatibles avec une augmentation des concentrations plasmatiques de prolactine chez les rats, comprenaient une diminution du poids des ovaires et de l'utérus. Les altérations histopathologiques des tissus de la morphologie des glandes mammaires et de l'épithélium vaginal ainsi que la prééminence accrue des follicules ovariens étaient également compatibles avec des concentrations élevées de prolactine. Les altérations tissulaires histopathologiques induites par la prolactine observées chez les rats ont régressé après l'arrêt du traitement. Aucune observation toxicologique importante et inattendue, non liée à l'activité pharmacologique, n'a été constatée dans les études d'un an menées chez des rats ayant reçu 4 mg/kg/jour ou chez des chiens ayant reçu 5 mg/kg/jour.

Génotoxicité :

L'olanzapine ne s'est pas révélée mutagène ou clastogène dans une gamme complète de tests standard, notamment des tests de mutation bactérienne et des tests *in vitro* et *in vivo* sur des mammifères. Des contrôles positifs appropriés ont été utilisés dans chaque test pour vérifier la sensibilité des systèmes de test.

Cancérogénicité :

Le potentiel oncogène de l'olanzapine a été évalué dans des études sur des rats et des souris. Des études de cancérogénicité ont été menées sur des souris CD-1 et des rats Fischer 344. L'olanzapine a été administrée par voie orale à des souris à des doses de 3, 10 ou 20 mg/kg pendant 19 mois (mâles) ou 21 mois (femelles) dans une étude initiale, et dans une étude ultérieure à des doses de 0,5, 2 ou 8 mg/kg pendant 21 mois (mâles et femelles). Les rats ont reçu des doses orales de 0,25, 1, 2,5 ou 4 mg/kg (mâles) ou de 0,25, 1, 2,5, 4 ou 8 mg/kg (femelles) pendant 24 mois. Les doses initiales de 2,5 et 4 mg/kg/jour chez les femelles ont été augmentées à 4 et 8 mg/kg/jour, respectivement, le jour 211. Ces doses équivalent à 2 à 70 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain (études sur la souris) ou à 0,9 à 28 fois la dose quotidienne maximale chez l'humain (rats). Une dose maximale tolérée a été atteinte dans les études sur la souris et le rat. Une augmentation de la mortalité a été observée chez les souris à des doses de 10 et 20 mg/kg et une diminution des lymphocytes et des neutrophiles circulants a été observée à des doses de 0,5 mg/kg. Chez les souris femelles traitées par l'olanzapine, l'incidence des tumeurs mammaires a augmenté à des doses ≥ 2 mg/kg. Les rats femelles traitées avec 4 ou 8 mg/kg ont présenté une augmentation des tumeurs mammaires malignes, mais l'incidence globale de néoplasie des glandes mammaires est restée inchangée. Une augmentation de l'incidence totale des tumeurs des glandes mammaires chez les souris femelles ayant reçu 10 ou 20 mg/kg/jour (la dose élevée a été diminuée de 30 mg/kg/jour en raison d'une mortalité excessive) a également été notée. Il a été démontré que les médicaments antipsychotiques, dont l'olanzapine, augmentent de façon chronique les concentrations de prolactine chez les rongeurs. Des augmentations de l'incidence des tumeurs de l'hypophyse, des glandes endocrines et de la glande mammaire ont été observées chez les rongeurs après administration chronique d'autres agents antipsychotiques, et une médiation par la prolactine est présumée. Le rôle de la prolactine dans le cancer du sein humain n'a pas été défini de manière concluante et il n'existe actuellement aucune donnée épidémiologique indiquant un risque accru de cancer du sein chez les humains utilisant des médicaments antipsychotiques.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Des études de fertilité chez des rats mâles et femelles et des études de tératogénicité chez des rats et des lapins ont été menées par voie orale. Les performances d'accouplement ont été affectées par l'administration d'olanzapine en raison de la sédation chez les rats mâles ayant reçu des doses supérieures à 18 fois la dose quotidienne maximale humaine (5 mg/kg/jour chez les rats), mais l'effet a été rapidement inversé lorsque le traitement a été arrêté. Les cycles œstraux ont été affectés et les paramètres de reproduction ont été influencés chez les rats ayant reçu des doses supérieures à 4 fois la dose quotidienne maximale humaine (≥ 1 mg/kg/jour chez les rats). Aucun effet indésirable n'a été observé sur le nombre de corps jaunes, les implantations, la viabilité fœtale ou le poids fœtal, et aucun effet n'a été observé sur la taille de la portée ou sur la survie, la croissance ou le développement de la progéniture des parents ayant reçu jusqu'à 18 fois la dose quotidienne maximale humaine (5 mg/kg/jour chez le rat). Bien que le processus de reproduction chez les rates, de l'accouplement à la fécondation, n'ait pas été affecté négativement par le traitement, ces données n'excluent pas une possible interférence avec le maintien de la grossesse à des doses élevées d'olanzapine. Des études de reproduction, réalisées sur des rats et des lapins à des doses d'olanzapine 3,5 et 7 fois supérieures à la dose quotidienne maximale humaine (20 mg), respectivement, n'ont révélé aucun signe de danger pour le fœtus. Une toxicité maternelle, une toxicité développementale (indiquée par un retard de croissance fœtale et un léger retard d'ossification à la naissance) et un nombre accru de descendants non viables sont survenus à des doses plus élevées (chez les rats à 14 et 63 fois la dose quotidienne maximale chez l'homme et chez les lapins à 28 et 105 fois la dose quotidienne maximale chez l'homme). Cependant, les malformations fœtales n'ont pas augmenté. Des diminutions transitoires modestes des taux d'activité de la progéniture des femelles ayant reçu 0,25 mg/kg/jour et des modifications squelettiques indiquant un retard de croissance chez les fœtus des femelles ayant reçu 5 mg/kg/jour ont été observées. Des diminutions transitoires de l'activité de la progéniture se sont produites à toutes les doses; cependant, aucun effet n'a été observé sur le poids corporel, la croissance, l'accouplement, la fertilité ou les naissances vivantes chez les animaux de deuxième génération. Le transfert placentaire de l'olanzapine se produit chez les fœtus de rat. L'olanzapine a également été détectée dans le lait des rats à des concentrations jusqu'à trois fois supérieures à celles du plasma.

Indices hématologiques :

Dans les études animales avec l'olanzapine, les principaux résultats hématologiques ont été des cytopénies périphériques réversibles chez des chiens ayant reçu des doses élevées d'olanzapine (24 à 30 fois la dose quotidienne maximale chez l'homme), des diminutions liées à la dose des lymphocytes et des neutrophiles chez la souris et une lymphopénie secondaire à un état nutritionnel compromis chez le rat. Quelques chiens traités avec 24 à 30 fois la dose quotidienne maximale humaine ont développé une neutropénie réversible ou une anémie hémolytique réversible entre 1 et 10 mois de traitement. Les effets sur les paramètres hématologiques de chaque espèce impliquaient les cellules sanguines circulantes, et aucune preuve de cytotoxicité de la moelle osseuse n'a été trouvée chez aucune des espèces examinées.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ZYPREXA^{MD} (olanzapine) (comprimés de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg et 20 mg), ZYPREXA^{MD} ZYDIS^{MD} (olanzapine) (comprimés à dissolution rapide de 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg), numéro de contrôle de la présentation : 281906. Monographie de produit, CHEPLAPHARM Registration GmbH (2025-01-30)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrPRO-OLANZAPINE ODT

Comprimés d'olanzapine à dissolution orale

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PRO-OLANZAPINE ODT** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PRO-OLANZAPINE ODT**.

Mises en garde et précautions importantes

Taux de mortalité plus élevé chez les patients âgés atteints de démence :

- PRO-OLANZAPINE ODT ne doit pas être utilisée chez les patients âgés atteints de démence.
- Les patients âgés atteints de démence présentent un taux de mortalité plus élevé lorsqu'ils prennent PRO-OLANZAPINE ODT et d'autres médicaments. La plupart des décès sont causés par de graves problèmes cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux ou des infections.

Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous ressentez une faiblesse ou un engourdissement soudain au niveau du visage, des bras ou des jambes, ainsi que des problèmes d'élocution ou de vision.

Pourquoi PRO-OLANZAPINE ODT est-il utilisé?

PRO-OLANZAPINE ODT (comprimés d'olanzapine à dissolution orale) est utilisé chez les adultes pour traiter les symptômes de :

- schizophrénie et troubles psychotiques apparentés
- trouble bipolaire

Comment PRO-OLANZAPINE ODT agit-il?

PRO-OLANZAPINE ODT est un médicament antipsychotique. Il aide à contrôler certains produits chimiques naturels dans le cerveau. Ceci va aider à contrôler les symptômes de la schizophrénie et de la manie bipolaire.

Quels sont les ingrédients dans PRO-OLANZAPINE ODT?

Ingrédient médicinal : olanzapine.

Ingrédients non médicinaux : carboxyméthylcellulose calcique, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, mannitol, stéarate de magnésium (source végétale) et sucralose.

PRO-OLANZAPINE ODT est disponible sous la forme posologique suivante :

PRO-OLANZAPINE ODT : comprimés à dissolution orale : 20 mg.

Ne prenez pas PRO-OLANZAPINE ODT si :

- vous êtes allergique à l'olanzapine ou à l'un des ingrédients de PRO-OLANZAPINE ODT ou du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser PRO-OLANZAPINE ODT, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- si vous avez eu une réaction allergique à un médicament que vous avez pris auparavant pour traiter votre état actuel;
- si vous avez un diabète ou antécédents familiaux de diabète;
- si vous avez des antécédents de problèmes avec la façon dont votre cœur bat ou avez des problèmes cardiaques;
- si vous avez des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'hypertension artérielle;
- si vous présentez des facteurs de risque liés à la formation de caillots sanguins comme : antécédents familiaux de formation de caillots sanguins, âge de plus de 65 ans, tabagisme, obésité, chirurgie lourde récente (comme une arthroplastie de la hanche ou du genou), immobilité en raison d'un voyage en avion ou pour une autre raison, prise de contraceptifs oraux;
- si vous êtes une personne fumeuse;
- si vous avez ou avez déjà eu des pertes de connaissance ou des convulsions;
- si vous consommez de l'alcool ou des drogues illicites;
- si vous faites de l'exercice vigoureux ou travailler dans des endroits chauds ou ensoleillés;
- si vous avez des antécédents de problèmes de foie, d'hépatite ou de jaunissement des yeux et de la peau (jaunisse);
- si vous avez des antécédents de troubles rénaux;
- si vous avez des problèmes de prostate ou de vessie;
- si vous avez des problèmes intestinaux ou intestinaux (iléus paralytique);
- si vous avez une pression accrue dans l'œil (glaucome);
- si vous êtes atteinte d'un cancer du sein;
- si vous avez des tumeurs hypophysaires;
- si vous souffrez ou avez des antécédents d'apnée du sommeil;
- si vous avez 65 ans ou plus.

Autres mises en garde à connaître :

Chutes : PRO-OLANZAPINE ODT peut provoquer de la fatigue, une hypotension artérielle et une coordination musculaire instable. Cela peut entraîner des chutes et des blessures.

Hyperprolactinémie : PRO-OLANZAPINE ODT peut entraîner des taux plus élevés de prolactine. Vous pourriez présenter un risque plus élevé de vous casser un os si vous présentez des taux élevés de prolactine et une maladie appelée hypogonadisme.

Grossesse, allaitement et nouveau-nés :

- Si vous envisagez de devenir enceinte, informez-en votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé décidera si vous devez prendre PRO-OLANZAPINE ODT.
- Si vous devenez enceinte pendant le traitement, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé décidera si vous devez continuer à prendre PRO-OLANZAPINE ODT.
- Si vous prenez PRO-OLANZAPINE ODT pendant la grossesse, votre bébé pourrait présenter les symptômes suivants :
 - des difficultés à respirer, une somnolence excessive, des raideurs musculaires ou des muscles flasques (comme une poupée de chiffon), des tremblements ou des difficultés à s'alimenter.

Informez votre professionnel de la santé si votre nouveau-né présente ces symptômes.

Consultez immédiatement le service des urgences de l'hôpital si les symptômes sont graves. Il arrive que les symptômes disparaissent spontanément.

Examens et suivi :

vous aurez périodiquement rendez-vous avec votre professionnel de la santé avant, pendant et à la fin de votre traitement. Celui-ci :

- vérifiera que votre cœur fonctionne correctement
- fera des analyses de sang pour vérifier votre taux de sucre dans le sang, votre taux de graisse dans le sang, votre santé sanguine et hépatique
- surveillera votre pression artérielle
- vérifiera votre poids corporel

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PRO-OLANZAPINE ODT :

- médicaments utilisés pour traiter l'anxiété ou pour vous aider à dormir, comme le lorazépam
- médicaments utilisés pour traiter la dépression ou les troubles obsessionnels compulsifs comme la fluvoxamine
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, comme le métoprolol
- médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'estomac comme l'oméprazole
- médicaments généralement utilisés pour traiter l'épilepsie (crises d'épilepsie) tels que la carbamazépine

- les antifongiques, prescrits pour traiter les infections fongiques (p. ex., kétoconazole)
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes comme la ciprofloxacine
- médicaments utilisés pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson, comme le pramipexole ou la lévodopa
- le charbon actif
- la consommation d'alcool
- tabagisme

Comment prendre PRO-OLANZAPINE ODT :

- Prenez toujours PRO-OLANZAPINE ODT exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Prenez PRO-OLANZAPINE ODT aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous le prescrit. N'arrêtez pas de prendre ce médicament à moins que votre professionnel de la santé ne vous le dise.
- Prenez votre dose prescrite à la même heure chaque jour.

Instructions de manipulation appropriées

PRO-OLANZAPINE ODT

- Manipulez PRO-OLANZAPINE ODT avec précaution et avec les mains sèches.

Manipulation des conditionnements des flacons :

Suivez les instructions ci-dessous :



- l'olanzapine ODT est sensible à l'humidité
- ouvrez soigneusement le flacon avec le bouchon vers le haut
- tapotez doucement le flacon pour faire sortir un comprimé du flacon sur une surface sèche, comme une cuillère sèche
- évitez de toucher les comprimés avec vos mains à l'aide de la cuillère sèche, mettez le comprimé directement dans votre bouche Il commencera à se dissoudre dans votre bouche en quelques secondes. Vous pouvez également placer le comprimé directement dans un grand verre d'eau, de lait, de café, de jus d'orange ou de jus de pomme. Remuez et buvez tout le contenu immédiatement.

Au pharmacien : distribuer dans le flacon d'origine.

Manipulation des plaquettes thermoformées à dose unitaire :

Suivez les instructions ci-dessous :

- Séparez une cellule de la plaquette thermoformée en la déchirant le long de la ligne perforée.
- Poussez doucement le comprimé hors du fond de la plaquette.
- Évitez de toucher la tablette avec vos mains. Mettez le comprimé directement dans votre bouche. Il commencera à se dissoudre dans votre bouche en quelques secondes. Vous pouvez également placer le comprimé directement dans un grand verre d'eau, de lait, de café, de jus d'orange ou de jus de pomme. Remuez et buvez tout le contenu immédiatement.

Dose habituelle :

PRO-OLANZAPINE ODT (Adultes) :

- votre professionnel de la santé décidera de la dose la plus adaptée selon la maladie
- le professionnel de la santé surveillera votre santé. Il peut interrompre, réduire, augmenter ou arrêter votre dose. Cela dépendra de votre état de santé actuel, si vous prenez certains autres médicaments ou si vous ressentez certains effets secondaires.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PRO-OLANZAPINE ODT, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Montrez votre flacon de comprimés au professionnel de la santé. Faites-le même si vous ne ressentez ni malaise ni symptôme d'empoisonnement.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre une dose de PRO-OLANZAPINE ODT de quelques heures, prenez la dose dès que vous vous en souvenez.
- Si la majeure partie de la journée est écoulée, attendez votre prochaine dose prévue et essayez de ne plus en oublier.
- **Ne prenez pas 2 doses à la fois.**

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PRO-OLANZAPINE ODT?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PRO-OLANZAPINE ODT. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- somnolence
- gain de poids
- étourdissements
- anxiété
- augmentation de l'appétit
- rétention de liquide

- constipation
- sécheresse buccale
- une sensation d'agitation (akathisie)
- hypotension artérielle au passage d'une position couchée ou assise à la position debout
- maux de dos
- bégaiement (discours perturbateur)
- augmentation de la salivation (hypersécrétion salivaire)
- perte de mémoire
- augmentation du volume des seins chez les hommes
- sécrétion de lait, modifications des règles chez la femme

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Constipation (nouvelle ou aggravée)		✓	
Hypotension (faible pression artérielle) : étourdissements, évanouissement, vertiges, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (pouvant survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout).		✓	
Tachycardie (battements cardiaques anormalement rapides) : étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, battements cardiaques accélérés		✓	
PEU COURANT			
Bradycardie (battements de cœur lents)		✓	
RARE			
Hyperglycémie, glycosurie (taux élevé de sucre dans le sang ou les urines) : Soif extrême, augmentation de la miction, sécheresse de la bouche, fatigue, troubles visuels, nausées et vomissements, douleurs abdominales, augmentation de la faim		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Problèmes de foie : fièvre, peau ou yeux jaunes, urines foncées, faiblesse, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons, selles claires, difficulté à penser clairement			✓
Faible numération des globules blancs : infection, comme un rhume, des symptômes pseudo-grippaux, de la fièvre, un mal de gorge, ainsi qu'une faiblesse ou une sensation générale de malaise.		✓	
Convulsions : perte de conscience et tremblements incontrôlables (« crises »)			✓
TRÈS RARE			
Réactions allergiques : éruption cutanée, urticaire, gonflement, difficulté à respirer			✓
Caillots sanguins : gonflement, douleur et rougeur dans un bras ou une jambe qui peuvent être chauds au toucher, douleur thoracique soudaine, difficulté à respirer et palpitations cardiaques		✓	
Syndrome malin des neuroleptiques (SMN, un trouble du système nerveux) : forte fièvre, rigidité musculaire, rythme cardiaque rapide, transpiration abondante, pouls irrégulier			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleurs abdominales intenses, fièvre, nausées, vomissements			✓
Priapisme : érections prolongées (persistant plus de 4 heures) et douloureuses			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réactions cutanées graves : (Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS]) : éruption cutanée ou rougeur évoluant vers une éruption cutanée généralisée avec cloques et desquamation de la peau, ganglions lymphatiques enflés et fièvre.			✓
Mort cardiaque subite (MCS, insuffisance cardiaque) : douleur thoracique, essoufflement, évanouissement, battements cardiaques rapides			✓
Événements indésirables cérébrovasculaires (perturbation du flux sanguin vers le cerveau), y compris les accidents vasculaires cérébraux : faiblesse ou engourdissement soudain du visage, des bras ou des jambes, et problèmes d'élocution ou de vision			✓
Dyskinésie tardive : contractions musculaires involontaires ou mouvements anormaux au niveau du visage ou de la langue			✓
Thrombopénie (faible nombre de plaquettes sanguines) ecchymoses faciles, saignements excessifs		✓	
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles squelettiques) : urines très foncées (« couleur de thé »), sensibilité et/ou douleur musculaire			✓
INCONNU			
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, secousses musculaires, muscles douloureux, raides ou non coordonnés, crises convulsives et coma		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) : urine concentrée (de couleur foncée), nausées ou vomissements, crampes musculaires, confusion et crises convulsives pouvant être causés par une sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (ADH)		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- Conserver PRO-OLANZAPINE ODT à une température comprise entre 15 °C et 30 °C, dans l'emballage d'origine, dans un endroit sec. Garder à l'abri de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de PRO-OLANZAPINE ODT :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.

- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament pour le patient), en visitant le site Web de Santé (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

Ce feuillet a été préparé par Pro Doc Ltée.

Laval, Québec, H7L 3W9.

Dernière révision : 15 avril 2026