

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-OLANZAPINE

Comprimés d'olanzapine USP

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

Pr APO-OLANZAPINE ODT

Olanzapine en comprimés à dissolution orale USP

5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg

Antipsychotique

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
4 juin 2020

Numéros de contrôle : 239353

Table des matières

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	32
SURDOSAGE.....	34
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	35
RANGEMENT ET STABILITÉ.....	37
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	37
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	40
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	40
ESSAIS CLINIQUES	40
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	55
TOXICOLOGIE	57
RÉFÉRENCES.....	62
PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS	66

PrAPO-OLANZAPINE
Comprimés d'olanzapine USP

PrAPO-OLANZAPINE ODT
Olanzapine en comprimés à dissolution orale USP

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Produit	Voie d'administration	Forme / Teneur	Ingrédients non médicinaux
APO-OLANZAPINE	Orale	Comprimés / 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg	<i>Les comprimés de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg contiennent :</i> amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, et dioxyde de titane <i>Ingrédients additionnels des comprimés de 15 mg :</i> laque d'aluminium contenant de l'indigotine 12-14% <i>Ingrédients additionnels des comprimés de 20 mg :</i> oxyde de fer rouge – teinte orangée #34690 et oxyde de fer jaune
APO-OLANZAPINE ODT	Orale	Comprimés à dissolution orale / 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg	<i>Comprimés à dissolution orale :</i> carboxyméthylcellulose calcique, silice colloïdale, stéarate de magnésium de source végétale, mannitol, cellulose microcristalline et sucralose

Pour plus de renseignements, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes :

Schizophrénie et troubles apparentés

APO-OLANZAPINE/APO-OLANZAPINE ODT (olanzapine) est indiqué pour le traitement des phases aiguës et le traitement d'entretien de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés. Les essais cliniques ont démontré que l'olanzapine améliorait à la fois les symptômes positifs et les symptômes négatifs.

On a démontré que l'amélioration clinique persistait durant un an de traitement continu chez les patients ayant répondu à l'olanzapine lors du traitement de la phase aiguë.

Trouble bipolaire

APO-OLANZAPINE/APO-OLANZAPINE ODT (olanzapine) est indiqué pour le traitement en phase aiguë des épisodes maniaques et mixtes du trouble bipolaire I. L'olanzapine peut être utilisée en monothérapie ou en association avec des médicaments couramment utilisés dans le traitement de la phase aiguë du trouble bipolaire (p. ex. : lithium ou divalproex sodique).

L'efficacité de l'olanzapine en monothérapie, dans le traitement d'entretien du trouble bipolaire avec épisodes maniaques ou mixtes, chez les patients dont la phase aiguë a répondu à l'olanzapine, a été démontrée dans deux essais de 1 an portant sur le délai de rechute (voir Partie II, section sur les ESSAIS CLINIQUES).

Le médecin qui choisit d'utiliser APO-OLANZAPINE/APO-OLANZAPINE ODT sur une longue période doit périodiquement réévaluer l'utilité à long terme du médicament, pour un patient donné (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Gériatrie (≥ 65 ans) : APO-OLANZAPINE/APO-OLANZAPINE ODT **n'est pas indiqué dans la démence sénile.** Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Encadré sur les Mises en garde et précautions importantes et Populations particulières.** Il faut user de prudence avec APO-OLANZAPINE/APO-OLANZAPINE ODT en gériatrie. Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité de l'olanzapine en pédiatrie n'ayant pas été démontrées, le produit n'est pas recommandé dans ce contexte. Voir également les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pédiatrie (< 18 ans) et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Autres essais cliniques, Réactions indésirables notées chez les adolescents (13 à 17 ans).

CONTRE-INDICATIONS

APO-OLANZAPINE/APO-OLANZAPINE ODT (olanzapine) est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue au médicament ou à l'un des excipients de la préparation. Pour la liste complète des ingrédients, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mortalité accrue dans la démence sénile :

Les patients âgés atteints de démence, traités par antipsychotiques atypiques, présentent une augmentation du taux de mortalité par rapport au placebo. L'analyse de 13 essais cliniques contrôlés par placebo portant sur divers antipsychotiques atypiques (durée modale de 10 semaines) chez de tels patients montrait que le taux de mortalité du groupe traité était en moyenne 1,6 fois plus élevé que dans le groupe placebo. Bien que la mort ait eu diverses causes, la plupart des décès étaient d'origine cardiovasculaire (p. ex. : insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex. : pneumonie). (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Démence sénile.)

Généralités

Syndrome malin des neuroleptiques :

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), syndrome potentiellement mortel, a été rapporté en association avec d'autres antipsychotiques, y compris l'olanzapine.

Les manifestations cliniques du SMN comprennent fièvre, rigidité musculaire, altération de l'état mental et signes d'instabilité du système nerveux autonome (pouls irrégulier, TA instable, tachycardie, diaphorèse et troubles du rythme cardiaque), auxquels peuvent s'ajouter une élévation de la créatine phosphokinase, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

Pour poser un diagnostic, il importe de reconnaître les cas où le tableau clinique comprend à la fois une maladie grave (p. ex. pneumonie, infection générale) et des signes ou des symptômes extrapyramidaux non traités ou traités insuffisamment. Parmi les autres considérations importantes du diagnostic différentiel, citons la toxicité anticholinergique centrale, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et toute pathologie primaire du système nerveux central.

En cas de SMN, 1) il faut cesser tout traitement antipsychotique (dont l'olanzapine, ainsi que des autres médicaments non essentiels au traitement), 2) le traitement énergique des symptômes et la surveillance médicale; et 3) le traitement de tout trouble médical concomitant grave pour lequel il existe des traitements spécifiques. Il n'existe aucun consensus général au sujet d'un traitement pharmacologique spécifique pour le SMN non compliqué.

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

Gain de poids :

L'olanzapine a été associée à un gain de poids durant les essais cliniques. On observait un gain de poids significatif quel que soit l'indice de masse corporelle (IMC) au départ (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Autres réactions indésirables observées au cours des essais cliniques sur l'olanzapine (toutes indications), Changement de poids). À partir de données regroupées sur les patients traités à l'olanzapine à raison de 5 à 20 mg par jour, le gain de poids moyen était de 5,4 kg. Le changement moyen de poids était du même ordre chez les schizophrènes que chez les patients atteints de trouble bipolaire. Une étude rétrospective de 573 patients ayant reçu de l'olanzapine jusqu'à 3 années durant a conclu que la posologie utilisée n'avait pas d'effet significatif sur le changement de poids à long terme.

Dans les études à long terme (au moins 48 semaines), l'amplitude du gain de poids et la proportion des patients affectés étaient supérieures à celles observées dans les études à court terme. Le pourcentage des patients dont le poids avait augmenté de ≥ 25 % par rapport au poids de départ était élevé (≥ 10 %).

Régulation de la température corporelle :

On a attribué aux antipsychotiques une perturbation de la capacité de l'organisme à abaisser sa température centrale. Il faut user de prudence avec l'olanzapine en présence de facteurs de risque d'élévation de la température centrale (p. ex. : exercice intense, environnement à température élevée, prise de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques, tendance à la déshydratation).

Effet potentiel sur la performance cognitive et motrice :

L'olanzapine pouvant causer de la somnolence, il faut recommander aux patients de ne pas utiliser d'appareils dangereux, notamment de véhicule automobile, tant qu'ils ne sont pas certains que le traitement par l'olanzapine ne leur cause aucun effet indésirable.

Chutes :

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

Cancérogenèse et mutagenèse

Pour les données animales, voir Partie II : TOXICOLOGIE.

Appareil cardiovasculaire**Hypotension et syncope :**

Comme tous les inhibiteurs puissants des récepteurs adrénergiques alpha-1, l'olanzapine peut provoquer une hypotension orthostatique, de la tachycardie, des étourdissements et parfois une syncope, particulièrement au début du traitement. Dans une base de données d'essais cliniques regroupant 2500 patients sous olanzapine par voie orale, on a rapporté des cas de syncope chez 0,6 % des patients (15/2500). On peut réduire le risque d'hypotension orthostatique et de syncope en instaurant le traitement à 5 mg par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). En cas d'hypotension, l'ajustement de la posologie vers la dose cible devra être plus lent.

Il faut être particulièrement prudent avec l'olanzapine en présence de maladie cardiovasculaire (antécédents d'infarctus du myocarde ou d'ischémie myocardique, d'insuffisance cardiaque ou de troubles de la conduction), de maladie vasculaire cérébrale ou de troubles prédisposant à l'hypotension (déshydratation, hypovolémie, traitement antihypertenseur).

Thromboembolie veineuse :

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

Intervalle QT :

Lors des essais cliniques, on observait rarement (0,1 % – 1 %) un allongement cliniquement pertinent de l'intervalle QTc (QTcF [Fridericia] $\geq$ 500 msec) chez les patients sous olanzapine dont le QTcF de départ était $<$ 500 msec; toutefois, on n'observait aucune différence dans l'incidence d'événements cardiaques associés, par rapport au placebo. Néanmoins, comme avec les autres antipsychotiques, il faut user de prudence lors d'association de l'olanzapine avec des médicaments prolongeant l'intervalle QTc, particulièrement en gériatrie, et en présence de QT long congénital, d'insuffisance cardiaque, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES; section Réactions indésirables signalées en pharmacovigilance).

Mortalité d'origine cardiaque :

Dans une étude observationnelle rétrospective, on constatait une augmentation similaire d'incidence, liée à la dose, des morts subites présumées d'origine cardiaque sous antipsychotiques atypiques (dont l'olanzapine) et classiques, par rapport aux patients ne prenant pas d'antipsychotiques (le risque était presque doublé). Dans les rapports de pharmacovigilance sur l'olanzapine, la mort subite présumée d'origine cardiaque a été rapportée très rarement.

Endocrinologie et métabolisme

Hyperglycémie :

On a rapporté, comme avec d'autres antipsychotiques, de rares cas d'exacerbation de diabète et d'hyperglycémie ainsi que de très rares cas d'acidocétose diabétique et de coma diabétique parfois mortels sous olanzapine, et ce parfois chez des patients sans antécédents d'hyperglycémie (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES; Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance). Dans certains cas, on rapportait un gain de poids préalable, pouvant voir constitué un facteur prédisposant. Une mesure de la glycémie et du poids corporel est recommandée au début du traitement et régulièrement par la suite.

Au cours des essais cliniques (jusqu'à 52 semaines) l'olanzapine était associée à un changement plus marqué de la glycémie que le placebo. On observait au cours du traitement des cas de changements significatifs de la glycémie à jeun, que la glycémie de départ ait été normale ou non (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Autres réactions indésirables observées au cours des essais cliniques sur l'olanzapine Préparations orale et intramusculaire (toutes indications),

Perturbation de la glycémie).

La possibilité d'un risque accru de diabète en cas de schizophrénie, ainsi que l'augmentation d'incidence du diabète dans la population en général compliquent l'évaluation du lien entre antipsychotiques atypiques et perturbation de la glycémie. La relation entre antipsychotiques et réactions indésirables de type hyperglycémie demeure donc incomplètement élucidée. Toutefois, des études épidémiologiques suggèrent un risque accru de réactions indésirables de type hyperglycémie au cours de traitements par antipsychotiques atypiques. On ne dispose d'aucune évaluation précise du risque de réaction indésirable de type hyperglycémie sous antipsychotique atypique.

On doit surveiller, chez tout patient sous antipsychotique atypique, l'apparition de symptômes d'hyperglycémie tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse. Le cas échéant, il faut évaluer la glycémie à jeun. Dans certains cas, l'hyperglycémie disparaissait à l'arrêt de l'antipsychotique atypique; toutefois, certains patients ont dû être traités pour un diabète malgré l'arrêt de l'antipsychotique atypique. En présence de facteurs de risque de diabète (p. ex. : obésité, antécédents familiaux de diabète), il faut évaluer la glycémie à jeun au début du traitement par antipsychotique atypique et la vérifier périodiquement. En cas de diabète confirmé, la glycémie doit être surveillée régulièrement au cours d'un traitement par antipsychotique atypique.

Hyperprolactinémie :

L'olanzapine, comme tous les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂ et/ou des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂, peuvent provoquer une augmentation de la prolactinémie. Dans le cas de l'olanzapine cette augmentation, généralement légère, peut s'atténuer au cours du traitement.

Des expériences sur culture de tissus ont révélé qu'environ le-tiers des cancers du sein chez l'humain sont sensibles à la prolactine *in vitro*. En présence d'antécédents de cancer du sein, il ne faut donc administrer de l'olanzapine que si les avantages escomptés sont supérieurs aux risques encourus. Il faut également user de prudence avec l'olanzapine en présence de tumeur hypophysaire. Les manifestations possibles de l'hyperprolactinémie comprennent aménorrhée, galactorrhée et ménorragie.

Comme cela se produit souvent avec des produits stimulant la libération de prolactine, l'administration d'olanzapine a produit une augmentation d'incidence de néoplasmes mammaires chez le rat et la souris. Les différences physiologiques entre rats et humains sur le plan de la prolactine rendent difficile l'évaluation de la portée clinique de ces constatations. À ce jour, aucune étude clinique ou épidémiologique n'a révélé d'association entre l'administration au long cours de ces médicaments et l'apparition de tumeurs mammaires.

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

Lipides

On a observé des cas d'augmentation du taux des lipides sous olanzapine au cours des essais cliniques contrôlés par placebo. Des changements cliniquement significatifs du taux des lipides à jeun ont été observés, que ce taux ait été normal ou non au départ (voir RÉACTIONS

INDÉSIRABLES, Autres réactions indésirables observées au cours des essais cliniques sur l'olanzapine (toutes indications), Perturbation du taux des lipides). On recommande une surveillance clinique appropriée, dont une évaluation des lipides au début du traitement suivie de réévaluations périodiques.

Appareil digestif

Effet antiémétisant :

L'olanzapine, en tant qu'antagoniste de la dopamine, peut avoir un effet antiémétisant. Cet effet pourrait masquer les signes de toxicité provoqués par un surdosage d'autres médicaments, ou les symptômes de maladies telles que tumeur cérébrale ou obstruction intestinale.

Appareil génito-urinaire

Priapisme :

De rares cas de priapisme ont été rapportés avec l'emploi d'antipsychotiques comme l'olanzapine. Comme dans le cas des autres psychotropes, cette réaction indésirable ne semblait liée ni à la dose, ni à la durée du traitement. Le mécanisme le plus probable en serait une diminution relative du tonus sympathique.

Rétention urinaire

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

Hématologie

Paramètres hématologiques :

Au cours des essais cliniques sur l'olanzapine par voie orale, rien ne suggérait une atteinte de la moelle osseuse, même en présence d'antécédents de neutropénie ou de leucopénie sous clozapine. Chez 5,7 % des patients traités, l'olanzapine était associée à une élévation, généralement transitoire, du taux des éosinophiles au-dessus de la limite supérieure de la normale. Cette élévation n'était associée à aucun symptôme, ni à des phénomènes allergiques identifiables, ni à d'autres changements des paramètres hématologiques. De rares cas de leucopénie ont été rapportés sous olanzapine. En présence de symptômes d'infection, il faut envisager d'effectuer une numération des leucocytes de même qu'une formule leucocytaire.

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

Foie

Augmentation du taux d'aminotransaminases :

Au cours des essais cliniques, l'olanzapine orale était associée à une augmentation du taux d'aminotransférases hépatiques, principalement l'ALT (SGPT). Dans une base de données d'essais cliniques portant sur 2280 patients sous olanzapine (dont le taux d'ALT [SGPT] de

départ était ≤ 60 UI/l), 5,9 % (134/2280) des patients ont présenté une augmentation du taux de l'ALT (SGPT) > 120 UI/l; 1,9 % (44/2280) ont présenté une augmentation > 200 UI/l; et 0,2 % une augmentation > 400 UI/l. Le taux ne dépassait 700 UI/l chez aucun patient. Aucun des patients présentant une augmentation du taux de transaminase ne présentait de symptôme clinique associé à l'anomalie hépatique. Dans la plupart des cas, l'augmentation du taux d'aminotransaminases se produisait durant les 6 premières semaines de traitement. La plupart étaient transitoires (66 %) ou du moins avaient diminué (11 %) lors de la dernière évaluation disponible. Parmi les 134 patients sous olanzapine dont le taux avait augmenté à plus de 120 UI/l, 20 ont mis fin à leur traitement (6 pour des raisons liées au foie, 14 pour d'autres raisons) alors que l'augmentation de leur taux d'ALT (SGPT) continuait à s'accroître. Parmi 38 patients sous olanzapine dont le taux d'ALT (SGPT) de départ dépassait 90 UI/l, aucun n'a présenté d'augmentation supérieure à 400 UI/l.

On a rapporté de rares cas d'hépatite en pharmacosurveillance, ainsi que de très rares cas d'atteinte hépatique cholestatique ou mixte. On a également rapporté, en pharmacosurveillance, de très rares cas d'insuffisance hépatique parfois mortels (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES RAPPORTÉES EN PHARMACOSURVEILLANCE).

Il faut user de prudence avec l'olanzapine devant des antécédents de troubles hépatiques, ou en cas de traitement concomitant potentiellement hépatotoxique ou s'il apparaissait, en cours de traitement, des signes ou des symptômes d'atteinte hépatique.

En présence d'anomalie connue ou soupçonnée du fonctionnement hépatique avant le traitement par l'olanzapine, on recommande de vérifier le bilan hépatique, notamment le taux d'aminotransaminases sériques. On recommande également une vérification périodique du taux d'aminotransaminases dans ce contexte, de même qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes d'atteinte hépatique nouvelle sous l'olanzapine.

Système nerveux

Dyskinésie tardive :

La dyskinésie tardive (DT), syndrome constitué de mouvements dyskinétiques potentiellement irréversibles, est associée aux antipsychotiques. La DT apparaît plus souvent chez les patients âgés; toutefois, elle peut atteindre des patients de tous âges. On ignore s'il existe des différences entre antipsychotiques quant au potentiel d'apparition de DT. Toutefois, au cours d'essais cliniques de prolongation, à double insu, portant sur le traitement d'entretien de la schizophrénie (894 patients sous olanzapine; durée médiane du traitement : 237 jours), l'olanzapine était associée à une incidence statistiquement plus faible d'apparition de dyskinésie que l'halopéridol. Au cours d'essais cliniques de prolongation, à double insu, portant sur le traitement d'entretien du trouble bipolaire en monothérapie (567 patients sous olanzapine jusqu'à 1 an durant), on n'a observé aucun cas de DT sous olanzapine, que ce soit dans les rapports de réactions indésirables ou lors du test AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*). La DT a été très rarement rapportée ($\leq 0,0025$ %) en pharmacosurveillance.

On croit que le risque d'apparition de la DT et la probabilité que celle-ci soit irréversible augmentent avec la durée du traitement et la quantité totale d'antipsychotique administrée. Toutefois le syndrome peut, plus rarement, apparaître relativement peu après le début d'un traitement à faible dose. Il n'existe aucun traitement de la DT établie. Le syndrome peut s'amender, partiellement ou complètement, après arrêt des antipsychotiques. Les antipsychotiques peuvent toutefois supprimer les signes et symptômes de la DT, masquant

ainsi la progression de la maladie.

Par conséquent, il faut prescrire l'olanzapine de manière à minimiser le plus possible le risque de dyskinésie tardive. Comme tous les antipsychotiques, l'olanzapine doit être réservée aux patients qui semblent bénéficier substantiellement du médicament. Et, même chez ces patients, il faut viser la plus petite dose efficace possible, le moins longtemps possible. Il faut réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement.

En cas d'apparition de signes et symptômes de DT sous olanzapine, il faut envisager de mettre fin au traitement. Toutefois, il pourrait être utile chez certains patients de continuer le traitement à l'olanzapine malgré l'apparition de la DT.

Convulsions :

Les neuroleptiques classiques abaissent le seuil convulsif. Au cours des essais cliniques, on a rapporté de très rares cas de convulsions (0,9 %, 22/2500) sous olanzapine. D'autres facteurs pourraient avoir contribué à la survenue de convulsions dans de nombreux cas. L'olanzapine doit être utilisée avec prudence en présence d'antécédents de convulsions ou de troubles associés à des convulsions ou de seuil convulsif abaissé.

Psychiatrie

Risque de suicide :

Le risque de suicide ou de tentative de suicide est inhérent à la psychose; par conséquent, le traitement pharmacologique doit s'accompagner de supervision rapprochée et de prise en charge appropriée des patients à risque élevé.

Reins

Acide urique :

Dans la base de données des essais cliniques ayant précédé la mise en marché, l'olanzapine par voie orale était associée à une augmentation légère du taux d'acide urique chez certains patients. Toutefois, un seul patient sous olanzapine a présenté sous traitement une crise de goutte, et son taux de départ d'acide urique était au moins aussi élevé que le taux observé sous olanzapine.

Peau

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

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

Populations particulières

Grossesse :

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées durant la grossesse. Les patientes doivent être avisées d'avertir leur médecin en cas de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par l'olanzapine. Les données chez l'humain durant la grossesse étant limitées, le

médicament ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les avantages escomptés sont supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

Effets non tératogènes :

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

L'olanzapine ne doit pas être utilisée durant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent nettement sur les risques possibles pour le fœtus.

Travail et accouchement :

Chez le rat, l'accouchement n'était pas affecté par l'olanzapine. On ignore les effets de l'olanzapine sur le travail et l'accouchement chez l'humain.

Allaitement :

Excrétion dans le lait maternel :

Au cours d'une étude menée auprès de femmes allaitantes normales, on a constaté que l'olanzapine était excrétée dans le lait maternel. On a estimé à 1,8 % de la dose reçue par la mère (en mg/kg) l'exposition moyenne des nouveau-nés (en mg/kg) à l'équilibre. Il faut aviser les patientes de ne pas allaiter sous olanzapine.

Pédiatrie (< 18 ans) :

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

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

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

On a signalé une prise de poids et une dysrégulation lipidique plus importantes chez les adolescents que chez les adultes lors du traitement par l'olanzapine. La fréquence de l'élévation du taux sérique de prolactine ainsi que la valeur moyenne de ce taux se sont également révélées significativement plus marquées chez les adolescents que chez les adultes traités par le

médicament. La hausse des aminotransférases hépatiques de même que les troubles liés à la sédation sont aussi des manifestations davantage observées chez ces jeunes patients.

Voir également la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Autres études cliniques, Réactions indésirables notées chez les adolescents de 13 à 17 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Le nombre de patients de 65 ans ou plus, atteints de schizophrénie ou de troubles psychotiques apparentés, exposés à l'olanzapine au cours des essais cliniques, est limité (n = 44). Il faut donc user de prudence en utilisant l'olanzapine en gériatrie et tenir compte, dans ce contexte, des dysfonctionnements plus fréquents du foie, des reins, du SNC et de l'appareil cardiovasculaire, ainsi que de l'utilisation plus fréquente de médicaments concomitants (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Démence sénile

Mortalité globale :

Les patients âgés atteints de démence et traités par antipsychotiques atypiques présentaient un taux de mortalité supérieur à celui du groupe témoin, dans une méta-analyse de 13 essais cliniques portant sur divers antipsychotiques atypiques. Au cours de cinq essais cliniques contrôlés par placebo sur l'olanzapine par voie orale, menés auprès de cette population, le taux de mortalité était de 3,5 % sous olanzapine par comparaison avec 1,5 % sous placebo. L'olanzapine n'est pas recommandée dans la démence sénile.

Dysphagie :

On a associé la dysmotilité œsophagienne et l'aspiration aux antipsychotiques. La pneumonie d'aspiration est une cause fréquente de morbidité et de mortalité dans la maladie d'Alzheimer avancée. Il faut user de prudence en utilisant l'olanzapine et d'autres antipsychotiques chez les patients à risque de pneumonie d'aspiration.

Événements indésirables vasculaires cérébraux (EIVC), dont l'AVC, dans la démence sénile :

On a rapporté des cas d'événements indésirables vasculaires cérébraux (p. ex. : AVC, AIT) parfois mortels dans les essais cliniques sur l'olanzapine dans la psychose liée à la démence sénile. Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, on a constaté une augmentation d'incidence d'EIVC sous olanzapine par rapport au placebo (1,3 % contre 0,4 %); voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES. L'olanzapine n'est pas approuvée dans le traitement de la démence sénile.

Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si les EIVC dans la démence sénile sont associés spécifiquement à l'olanzapine ou à tous les antipsychotiques. Les données provenant d'essais cliniques semblent suggérer que les patients atteints de démence de type vasculaire ou mixte présentaient un risque plus élevé de subir un EIVC que ceux atteints d'autres types de démence.

Les risques et avantages potentiels d'utiliser l'olanzapine chez des patients âgés atteints de démence doivent être évalués, en tenant compte des facteurs de risque d'EIVC de chaque patient. Les patients ou leurs aidants doivent être avisés de rapporter immédiatement tout signe ou symptôme potentiel d'EIVC, tel que : faiblesse ou engourdissement subit du visage, d'un bras ou d'une jambe, ainsi que tout trouble subit de la parole ou de la vue.

Patients atteints de maladies concomitantes :

L'expérience clinique avec l'olanzapine en présence de maladies concomitantes est limitée. Il faut user de prudence avec l'olanzapine en présence de maladies ou de troubles pouvant affecter la biotransformation ou les propriétés pharmacodynamiques de l'olanzapine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Partie II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Maladies cardiaques :

L'olanzapine n'a pas été évaluée en présence d'antécédent récent d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque instable. Les patients atteints de tels troubles étaient exclus des essais cliniques ayant précédé la mise en marché.

Diabète et facteurs de risque de diabète :

On a rapporté sous olanzapine, ainsi qu'avec certains autres antipsychotiques, de rares cas d'aggravation de diabète ou d'hyperglycémie préexistants, et de très rares cas d'acidocétose ou de coma diabétique parfois mortels; ces problèmes sont parfois survenus sans antécédent d'hyperglycémie (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables rapportées en pharmacosurveillance). Dans certains cas, on rapportait une augmentation préalable du poids, ce qui pourrait constituer un facteur prédisposant au diabète. On recommande une surveillance clinique appropriée des diabétiques et des patients ayant des facteurs de risque de diabète.

Insuffisance rénale et hépatique :

De petites études de pharmacologie clinique à dose unique (voir Partie II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE) n'ont révélé aucune perturbation majeure de la pharmacocinétique de l'olanzapine en présence d'insuffisance rénale ou hépatique. Néanmoins, compte tenu de l'expérience clinique limitée avec l'olanzapine dans ce contexte, la prudence s'impose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Autres maladies concomitantes :

L'olanzapine ayant des propriétés anticholinergiques *in vitro*, il faut user de prudence en présence d'hypertrophie de la prostate symptomatique, de glaucome à angle fermé, d'iléus paralytique ou d'affections apparentées.

Au cours des essais cliniques, on a rapporté un cas d'exacerbation d'hypertension intracrânienne préexistante.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

La fréquence rapportée pour les réactions indésirables représente le pourcentage des patients ayant présenté au moins une fois au cours du traitement un événement indésirable du type désigné. Un événement était considéré comme survenant au cours du traitement s'il se produisait pour la première fois ou s'aggravait au cours du traitement, après l'évaluation de départ. Il faut souligner que bien que les événements aient été rapportés au cours du traitement, ils n'étaient pas nécessairement causés par ce traitement.

Réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques

Le prescripteur doit réaliser que les chiffres présentés dans les tableaux ne peuvent servir à prédire la fréquence des effets secondaires en pratique médicale courante, puisque les caractéristiques des patients ainsi que d'autres facteurs diffèrent par rapport au contexte des essais cliniques. De même, les fréquences citées ne peuvent être comparées à celles obtenues au

cours d'autres investigations cliniques, dont les traitements, les indications et les chercheurs étaient différents. Néanmoins, les chiffres cités peuvent donner au prescripteur des informations permettant d'estimer les contributions relatives du médicament et d'autres facteurs à l'apparition d'un effet secondaire dans la population étudiée.

Fréquence des événements indésirables ayant motivé un arrêt du traitement :

Schizophrénie et troubles apparentés :

Au cours des essais cliniques à court terme, contrôlés par placebo, on n'a constaté aucune différence statistiquement significative dans la fréquence d'abandon de l'olanzapine ou du placebo attribuée à des événements indésirables. Au total, 5 % des patients sous olanzapine ont mis fin à leur traitement en raison d'événements indésirables, par comparaison à 6 % des patients sous placebo. Toutefois, on a considéré que l'arrêt du traitement par suite d'augmentation du taux d'ALT (SGPT) était lié au médicament (2 % sous olanzapine contre 0 % sous placebo) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins).

Trouble bipolaire :

Manie

Au cours des essais cliniques à court terme, contrôlés par placebo, on n'a rapporté aucune différence dans la fréquence des abandons attribués à des événements indésirables (2 % sous olanzapine contre 2 % sous placebo).

Traitement d'entretien du trouble bipolaire

Au cours d'un essai clinique à long terme (1 an), contrôlé par placebo, 16 % (n = 35) des 225 patients sous olanzapine ont abandonné le traitement par suite d'événement indésirable, contre 9 % (n = 12) des 136 patients sous placebo.

Au cours d'un essai clinique à long terme (1 an), contrôlé par produit actif, 19 % (n = 41) des 217 patients sous olanzapine ont abandonné le traitement par suite d'événement indésirable, contre 26 % (n = 55) des 214 patients sous lithium.

Tous les essais à court terme sur la schizophrénie et le trouble bipolaire :

Lors des essais comparatifs à court terme contre l'halopéridol, 98 (5 %) des 1796 patients sous olanzapine ont abandonné le traitement par suite d'événement indésirable, contre 66 (8 %) des 810 patients sous halopéridol.

Tous les essais cliniques à court terme – Base de données intégrée sur l'innocuité :

Dans une base de données d'essais cliniques précédant la mise en marché, regroupant 2500 patients sous olanzapine, 14,9 % (372/2500) avaient abandonné le traitement par suite d'événement indésirable. La moitié environ des abandons (183/372) était en relation avec la maladie mentale sous-jacente. Les autres événements indésirables le plus souvent rapportés (incidence de 0,5 %-0,6 %) comme cause d'abandon sous olanzapine étaient : augmentation de l'ALT (SGPT), grossesse non planifiée, augmentation de la créatine phosphokinase et convulsions.

Incidence des événements indésirables fréquemment observés :

Schizophrénie et troubles apparentés :

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo sur la schizophrénie, les événements indésirables le plus souvent rapportés sous olanzapine (incidence de $\geq 5\%$, et au moins 2 fois l'incidence observée sous placebo) étaient : étourdissements (11 % sous olanzapine contre 4 % sous placebo), constipation (9 % contre 3 %), augmentation de l'ALT (SGPT) (8 % c. 3 %), trouble de la personnalité (8 % c. 4 %), gain de poids (6 % c. 1 %), akathisie (5 % c. 1 %) et hypotension orthostatique (5 % c. 2 %).

Trouble bipolaire :

Manie

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo sur le trouble bipolaire en phase maniaque, les événements indésirables le plus fréquemment rapportés sous olanzapine (incidence de $\geq 5\%$, et au moins 2 fois l'incidence observée sous placebo) étaient : somnolence (35 % c. 13 %), sécheresse de la bouche (22 % c. 7 %), étourdissements (18 % c. 6 %), asthénie (15 % c. 6 %), constipation (11 % c. 5 %), dyspepsie (11 % c. 5 %), augmentation de l'appétit (6 % c. 3 %) et tremblement (6 % c. 3 %).

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement d'association dans le trouble bipolaire en phase maniaque, les événements indésirables le plus fréquemment rapportés sous olanzapine et lithium ou valproate (incidence de $\geq 5\%$, et au moins 2 fois l'incidence observée sous placebo) étaient : sécheresse de la bouche (32 % sous olanzapine en association c. 9 % sous placebo), gain de poids (26 % c. 7 %), augmentation de l'appétit (24 % c. 8 %), étourdissements (14 % c. 7 %), maux de dos (8 % c. 4 %), constipation (8 % c. 4 %), troubles de la parole (7 % c. 1 %), sialorrhée (6 % c. 2 %), amnésie (5 % c. 2 %) et paresthésie (5 % c. 2 %). De plus, au cours des mêmes essais, on a rapporté des cas de tremblement ($\geq 10\%$).

Traitement d'entretien du trouble bipolaire

Au cours d'un essai clinique de un an, contrôlé par placebo, sur le délai de rechute dans le trouble bipolaire, les événements indésirables le plus fréquemment rapportés sous olanzapine (incidence de $\geq 5\%$, et au moins 2 fois l'incidence observée sous placebo) étaient : augmentation de poids (8 % sous olanzapine contre 1,5 % sous placebo), céphalées non spécifiques (6,7 % c. 2,9 %), fatigue (6,2 % c. 1,5 %) et dépression (5,8 % c. 2,9 %).

Essais cliniques portant sur d'autres indications :

Lors d'essais cliniques portant sur la psychose liée à la démence sénile, on a observé très fréquemment ($\geq 10\%$) des troubles de la démarche et des chutes. Au cours des mêmes essais, on rapportait fréquemment ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) incontinence urinaire et pneumonie.

Lors d'essais cliniques portant sur la psychose induite par des médicaments (agonistes de la dopamine) dans la maladie de Parkinson, on a fréquemment rapporté une aggravation des symptômes parkinsoniens et des hallucinations, plus fréquemment que sous placebo dans les deux cas.

Événements indésirables survenus chez au moins 1 % des patients sous olanzapine :

Certains des paramètres d'innocuité (ou les pourcentages associés) énumérés ci-dessous proviennent d'études portant sur la schizophrénie et n'ont pas été observés dans les essais sur le trouble bipolaire. Toutefois, ces informations s'appliquent de façon générale au trouble bipolaire également. Le tableau 1 récapitule les événements indésirables survenus durant le traitement et leur fréquence (arrondie au pourcentage le plus proche) lors du traitement de la schizophrénie en phase aiguë (jusqu'à 6 semaines), observés chez au moins 1 % des patients sous olanzapine orale (posologie $\geq 2,5$ mg/jour), lorsque cette fréquence dépassait celle observée sous placebo.

Tableau 1 : Essais sur la schizophrénie : événements indésirables survenus durant le traitement; essais cliniques contrôlés par placebo sur l'olanzapine – Phase aiguë¹

Système ou organe/Événement indésirable	Pourcentage des patients affectés	
	Olanzapine (n = 248)	Placebo (n = 118)
<i>Organisme entier</i>		
Céphalée	17 %	15 %
Douleur	10 %	9 %
Fièvre	5 %	3 %
Douleur abdominale	4 %	2 %
Maux de dos	4 %	3 %
Douleur thoracique	4 %	2 %
Raideur de la nuque	2 %	1 %
Blessure intentionnelle	1 %	0 %
<i>Appareil cardiovasculaire</i>		
Hypotension orthostatique	5 %	2 %
Tachycardie	4 %	1 %
Hypotension	2 %	1 %
<i>Appareil digestif</i>		
Constipation	9 %	3 %
Sécheresse de la bouche	7 %	4 %
Augmentation de la gamma glutamyl transpeptidase	2 %	1 %
Augmentation de l'appétit	2 %	1 %
<i>Sang et lymphe</i>		
Leucopénie	1 %	0 %
<i>Métabolisme et nutrition</i>		
Augmentation de la SGPT	8 %	3 %
Gain de poids ²	6 %	1 %
Œdème	2 %	0 %
Œdème périphérique	2 %	0 %
Augmentation de la SGOT	2 %	0 %
Augmentation de la créatine phosphokinase	1 %	0 %

Système ou organe/Événement indésirable	Pourcentage des patients affectés	
	Olanzapine (n = 248)	Placebo (n = 118)
<i>Appareil locomoteur</i>		
Arthralgies	3 %	2 %
Troubles articulaires	2 %	1 %
Tressautement	2 %	1 %
<i>Système nerveux</i>		
Somnolence ²	26 %	15 %
Agitation	23 %	17 %
Insomnie	20 %	19 %
Nervosité	16 %	14 %
Hostilité	15 %	14 %
Étourdissements ²	11 %	4 %
Anxiété	9 %	8 %
Troubles de la personnalité	8 %	4 %
Akathisie ²	5 %	1 %
Hypertonie	4 %	3 %
Troubles de la parole	4 %	1 %
Tremblement	4 %	3 %
Amnésie	2 %	0 %
Assuétude	2 %	0 %
Euphorie	2 %	0 %
Névrose	1 %	0 %
<i>Appareil respiratoire</i>		
Rhinite	10 %	6 %
Augmentation de la toux	5 %	3 %
Pharyngite	5 %	3 %
<i>Peau et phanères</i>		
Dermite fongique	2 %	0 %
Rash vésiculo-bulleux	2 %	1 %
<i>Organes des sens</i>		
Amblyopie	5 %	4 %
Blépharite	2 %	1 %
Troubles oculaires	2 %	1 %
Lésion de la cornée	1 %	0 %
<i>Appareil génito-urinaire</i>		
Troubles menstruels ³	2 %	0 %

¹ Les événements suivants sont survenus à fréquence égale ou inférieure à celle du groupe témoin : rêves anormaux, blessure accidentelle, anorexie, apathie, asthénie, rigidité (test de la roue dentée positif), confusion, conjonctivite, dépression, diarrhée, dysménorrhée³, dyspepsie, ecchymoses, labilité émotionnelle, hallucinations, hyperkinésie, hypertension, hypokinésie, augmentation de la libido, myalgie, nausée, réaction paranoïde, paresthésie, prurit, éruption cutanée, schizophrénie aiguë, diaphorèse, trouble de la pensée, caries dentaires, vaginite³, vomissement.

- ². Statistiquement plus fréquents sous olanzapine que sous placebo.
- ³. Dénominateur utilisé : femmes seulement (n = 41 Olanzapine; n = 23 Placebo).

Autres événements indésirables observés lors des essais sur la schizophrénie :

Une partie des paramètres objectifs ou numériques d'innocuité énumérés ici, à savoir les changements des signes vitaux, du poids, des épreuves de laboratoire et de l'ECG, proviennent d'études portant sur la schizophrénie et n'ont pas été observés dans les essais sur le trouble bipolaire. Toutefois, ces informations s'appliquent de façon générale au trouble bipolaire également.

Changement de poids :

Pendant le traitement de la phase aiguë (jusqu'à 6 semaines), dans les essais cliniques contrôlés comparant l'olanzapine au placebo dans la schizophrénie, le pourcentage de patients ayant présenté un gain de poids $\geq 7\%$ par rapport au départ était de 29 % sous olanzapine et de 3 % sous placebo, une différence statistiquement significative. Le gain de poids moyen durant le traitement de la phase aiguë sous olanzapine était de 2,8 kg. On observait un gain de poids cliniquement significatif quel que soit l'IMC (indice de masse corporelle) au départ. Lors des essais cliniques de prolongation à long terme sur la schizophrénie, on observait un gain de poids moyen de 5,4 kg, et 56 % des patients sous olanzapine présentaient un gain de poids $\geq 7\%$ par rapport au départ. Lors d'essais cliniques de prolongation à long terme sur le trouble bipolaire, le gain de poids moyen était de 3,8 kg, et 31 % des patients sous olanzapine présentaient un gain de poids dépassant 7 % par rapport au départ (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme).

Changement des signes vitaux :

Au cours d'essais cliniques contrôlés par placebo, on a observé une incidence de 5 % d'hypotension orthostatique (baisse de plus de 30 mmHg de la tension artérielle systolique) sous olanzapine contre 2 % sous placebo (signes vitaux mesurés après 3-7 jours de traitement à l'olanzapine seulement). L'olanzapine par voie orale était associée à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 2,4 battements/minute, entre le début et la fin de l'étude, contre aucun changement sous placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Changement aux épreuves de laboratoire :

L'olanzapine est associée à une augmentation asymptomatique du taux de SGPT, SGOT et GGT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie) et à une augmentation généralement légère de la prolactinémie, laquelle s'atténue généralement au cours du traitement. L'olanzapine est également associée à une augmentation asymptomatique du taux des éosinophiles et de l'acide urique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins) et avec une diminution du taux de bicarbonate.

Changement à l'ECG :

Lors d'analyses de données regroupées provenant d'essais cliniques, on n'a observé aucune différence statistiquement significative, entre l'olanzapine et le placebo, dans l'incidence de changements potentiellement importants à l'ECG, tels que modifications des intervalles QT, QTc et PR.

Autres événements indésirables observés durant les essais cliniques sur les préparations de l'olanzapine (toutes indications)

La discussion suivante portera surtout sur les changements notés dans le poids, le taux des lipides et la glycémie lors des essais cliniques (toutes indications).

Changement du poids :

On a observé très fréquemment un gain de poids sous olanzapine durant les essais cliniques. Au cours de 13 essais cliniques contrôlés par placebo sur l'olanzapine en monothérapie, 22,2 % des patients sous olanzapine avaient présenté un gain de poids ≥ 7 % par rapport à leur poids de départ, contre 3 % des patients sous placebo (exposition moyenne un événement de 8 semaines); 4,2 % des patients sous olanzapine avaient pris ≥ 15 % par rapport au départ, contre 0,3 % sous placebo (exposition médiane de 12 semaines). On observait un gain de poids cliniquement significatif quel que soit l'IMC (indice de masse corporelle) au départ.

Au cours des études à long terme (48 semaines au moins), le pourcentage de patients traités ayant pris du poids, de même que l'ampleur du gain de poids, étaient plus marqués que lors des études à court terme. On observait très fréquemment (≥ 10 %), sous olanzapine à long terme, un gain de poids ≥ 25 % par rapport au départ.

Lipides :

Au cours des essais contrôlés par placebo d'au plus 12 semaines, les patients sous olanzapine présentaient une augmentation moyenne plus marquée que le groupe témoin du taux sérique à jeun du cholestérol total, du LDL cholestérol et des triglycérides.

L'augmentation moyenne des lipides à jeun (CT, LDL et triglycérides) était plus marquée chez les patients non dyslipidémiques au départ. Toutefois, dans le cas des triglycérides, la différence entre le groupe olanzapine et le groupe témoin était plus marquée chez les patients dyslipidémiques au départ. On notait rarement d'augmentation des triglycérides à jeun de plus de $\geq 11,3$ mmol/l sous olanzapine (durée médiane d'exposition = 8 semaines).

Tableau 3 : Changement du taux des lipides à jeun dans les études sur l'olanzapine en monothérapie chez l'adulte, contrôlées par placebo, d'au plus 12 semaines

Épreuve de laboratoire : changement observé	Olanzapine*	Placebo
Triglycérides à jeun : de normal à élevé (de $< 1,70$ mmol/l à $\geq 2,26$ mmol/l)	9,2 % (n = 457)	4,4 % (N=251)
Triglycérides à jeun : de limite à élevé (de $\geq 1,70$ 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 : de normal à élevé (de $< 5,18$ mmol/l à $\geq 6,22$ mmol/l)	2,8 % (n = 392)	2,4 % (N=207)
Cholestérol total à jeun : de limite à élevé (de $\geq 5,18$ mmol/l et $< 6,22$ mmol/l à $\geq 6,22$ mmol/l)	23,0 % (n = 222)	12,5 % (N=112)

Épreuve de laboratoire : changement observé	Olanzapine*	Placebo
LDL Cholestérol à jeun : de normal à élevé (de <2,59 mmol/l à ≥ 4,14 mmol/l)	0 % (n = 154)	1,2 % (N=82)
LDL Cholestérol à jeun : de normal à élevé (de ≥2,59 mmol/l et < 4,14 mmol/l à ≥ 4,14 mmol/l)	10,6 % (n = 302)	8,1 % (N=173)

* Durée médiane d'exposition = 8 semaines.

On n'observait aucune différence entre le groupe traité et le groupe placebo quant au taux de HDL-Cholestérol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme).

Le nombre de patients présentant un changement du cholestérol total, du LDL cholestérol ou des triglycérides (passage de normal/limite à élevé) et de changement du HDL cholestérol (passage de normal/limite à bas) était plus important durant les études à long terme (48 semaines au moins) que durant les études à court terme. Un changement significatif du taux des lipides à jeun pouvait apparaître au cours du traitement même lorsque les lipides étaient normaux au départ.

Changement de la glycémie :

Au cours des essais cliniques (52 semaines au plus), l'olanzapine était associée à un changement plus important de la glycémie que le placebo.

La différence de changement moyen de la glycémie, de même que la différence de changement de l'HbA1c, entre olanzapine et placebo était plus marquée chez les patients dont la glycémie était perturbée au départ (notamment chez les diabétiques et les patients présentant une hyperglycémie).

Parmi les patients dont la glycémie à jeun était normale au départ (<5,5 mmol/l), 2,2 % (n = 543) des patients sous olanzapine (durée médiane d'exposition = 8 semaines) présentaient une glycémie élevée durant le traitement (≥ 6,99 mmol/l) contre 3,4 % (N=293) des patients sous placebo. Parmi les patients dont la glycémie à jeun de départ était limite (≥ 5,5 mmol/l et < 6,99 mmol/l), 17,4 % (n = 178) des patients sous olanzapine (durée moyenne d'exposition = 5 semaines) présentaient une glycémie élevée (≥ 6,99 mmol/l) durant le traitement contre 11,5 % (Nn = 96) des patients sous placebo.

Le pourcentage de patients dont la glycémie passait de normale/limite au départ à élevée augmentait avec le temps. Des changements significatifs de la glycémie à jeun pouvaient apparaître au cours du traitement même en présence de glycémie normale au départ.

On rapportait fréquemment de la glycosurie sous olanzapine au cours des essais cliniques.

Prolactine :

Au cours d'essais cliniques contrôlés par placebo d'au moins 12 semaines, le taux de prolactine a augmenté chez 30 % des patients traités par l'olanzapine comparativement à 10,5 % de ceux ayant reçu le placebo. Cette hausse a toutefois été légère dans la majorité des cas. Chez les

patients atteints de schizophrénie, des troubles menstruels potentiellement liés à la hausse du taux de prolactine¹ ont été couramment observés (de < 10 % à ≥ 1 %); les troubles liés à la fonction sexuelle ou aux seins ont toutefois été peu fréquents (de < 1 % à ≥ 0,1 %). Chez les patients traités pour une maladie mentale², les troubles de la fonction sexuelle (dysfonction érectile, baisse ou perte de libido, orgasmes anormaux) potentiellement liés à la hausse du taux de prolactine ont été couramment observés (de < 10 % à ≥ 1 %) et les troubles menstruels ou liés aux seins, peu fréquents (de < 1 % à ≥ 0,1 %).

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

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

Changements aux signes vitaux :

On a rapporté de rares cas de bradycardie au cours des essais cliniques.

Photosensibilité :

On a rapporté de rares cas de photosensibilité au cours des essais cliniques.

Le tableau 4 donne le type et la fréquence des principales réactions indésirables issues d'une base de données intégrée comportant les résultats de 42 études cliniques sur l'olanzapine menées à terme auprès de 7787 patients adultes exposés à l'olanzapine dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo ou par comparateur actif.

Table 4: Principales réactions indésirables issues des essais cliniques sur l'olanzapine

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

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

Événements indésirables liés à la posologie :

On a évalué le lien entre les événements indésirables et la posologie à partir de données provenant d'un essai clinique à éventail posologique fixe. Le tableau 5 résume les événements indésirables survenus durant le traitement pour lesquels un lien statistiquement significatif avec la posologie a été établi dans cet essai clinique.

Tableau 5 : Études sur la schizophrénie : événements indésirables liés à la posologie observés au cours d'un essai clinique à éventail posologique fixe, contrôlé par placebo, sur l'olanzapine par voie orale¹

Système/Événement indésirable	Pourcentage des patients affectés.			
	Placebo (n = 68)	Olanzapine 5 ± 2,5 mg/j (n = 65)	Olanzapine 10 ± 2,5 mg/j (n = 64)	Olanzapine 15 ± 2,5 mg/j (n = 69)
Appareil digestif				
Constipation	0 %	6,2 %	9,4 %	14,5 %
Système nerveux				
Rêves anormaux	0 %	0 %	1,6 %	4,3 %
Étourdissements	2,9 %	7,7 %	9,4 %	17,4 %
Somnolence	16,2 %	20,0 %	29,7 %	39,1 %
Appareil respiratoire				
Pharyngite	1,5 %	3,1 %	1,6 %	10,1 %

¹. On a également un lien statistiquement significatif entre le traitement et la dermatomycose, mais on n'a pas inclus cette affection car le lien avec le médicament n'était pas clair.

Le tableau 6 résume les événements indésirables survenus au cours d'un essai clinique randomisé à double insu et à doses fixes 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. On a observé des différences statistiquement significatives entre les 3 doses pour les paramètres d'innocuité suivants : fatigue, étourdissements, augmentation de la prolactinémie et gain de poids moyen.

Tableau 6 : Études sur la schizophrénie : événements indésirables liés à la posologie observés au cours d'un essai clinique à doses fixes, contrôlé par placebo, sur l'olanzapine par voie orale¹

Événement indésirable	Olanzapine 10 mg/j (n = 195)	Olanzapine 20 mg/j (n = 191)	Olanzapine 40 mg/j (n = n = 197)
Fatigue ^{2,3} (% des patients affectés)	1,5 %	2,1 %	6,6 %
Étourdissements ³ (% des patients affectés)	2,6 %	1,6 %	6,6 %
Augmentation de la prolactinémie ^{2,3,4} (% des patients affectés)	31,2 %	42,7 %	61,1 %
Augmentation de la prolactinémie ^{2,3} (changement moyen, du début à la fin)	-10,5 ng/ml	-1,7 ng/ml	4,9 ng/ml
Gain de poids ≥ 7 % à tout moment (% des patients affectés)	14,0 %	18,4 %	20,5 %
Gain de poids ² (changement moyen, du début à la fin)	1,9 kg	2,3 kg	3,0 kg

1. Étude HGLF : étude randomisée, à groupes parallèles, à double insu et à dose fixe, de phase IV, de 8

semaines, menée chez des patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'olanzapine en fonction de la dose, de 10, 20 ou 40 mg/jour. La posologie était augmentée graduellement jusqu'à la dose cible aléatoirement choisie, sur 2 semaines.

2. différence significative entre 10 et 40 mg/j
3. différence significative entre 20 et 40 mg/j
4. >24,2 ng/ml (femmes) ou >18,77 ng/ml (hommes) n'importe quand durant l'étude.

Fréquence d'apparition de symptômes extrapyramidaux durant le traitement :

Le tableau 7 résume les données d'apparition de symptômes extrapyramidaux durant le traitement, tels que mesurés à l'analyse par catégorie sur échelles d'évaluation normalisées, au cours d'un essai clinique sur la schizophrénie en phase aiguë comparant 3 éventails posologiques fixes d'olanzapine à un placebo.

Tableau 7 : Études sur la schizophrénie : symptômes extrapyramidaux apparus durant le traitement, incidence par catégorie, essai à doses fixes contrôlé par placebo – Phase aiguë¹

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

². Aucune différence statistiquement significative.

³. Pourcentage des patients présentant un score total ≥3 à l'échelle Simpson-Angus.

⁴. Pourcentage des patients présentant un score global ≥2 à l'échelle d'akathisie de Barnes.

Le tableau 8 indique le pourcentage des patients ayant présenté des symptômes extrapyramidaux rapportés spontanément comme événement indésirable durant un traitement de phase aiguë au cours du même essai clinique (comparant 3 doses fixes d'olanzapine à un placebo) dans le traitement de la schizophrénie. On a obtenu des résultats semblables au cours de l'essai de prolongation à long terme (jusqu'à 1 an) à double insu visant à comparer le traitement d'entretien du trouble bipolaire par olanzapine en monothérapie et par placebo; on a observé une incidence statistiquement plus élevée d'akathisie avec les trois gammes posologiques d'olanzapine par rapport au placebo.

Tableau 8 : Études sur la schizophrénie : symptômes extrapyramidaux apparus durant le traitement, évalués par incidence d'effet indésirable, essai à doses fixes contrôlé par placebo – Phase aiguë¹

Symptômes extrapyramidaux	Pourcentage des patients ayant rapporté l'événement			
	Placebo (n = 68)	Olanzapine 5 ± 2,5 mg/j (n = 65)	Olanzapine 10 ± 2,5 mg/j (n = 64)	Olanzapine 15 ± 2,5 mg/j (n = 69)
Dystonie ²	1 %	3 %	2 %	3 %
Parkinsonisme ³	10 %	8 %	14 %	20 %
Akathisie ⁴	1 %	5 %	11 % ¹	10 % ¹
Dyskinésie ⁵	4 %	0 %	2 %	1 %
Autres symptômes ⁶	1 %	2 %	5 %	1 %
Tout symptôme extrapyramidal	16 %	15 %	25 %	32 % ¹

⁵. Différence significative par rapport au placebo.

- ⁶ Les patients dont les symptômes étaient décrits par les termes COSTART suivants étaient inclus : dystonie, spasme généralisé, rigidité cervicale, crise oculogyre, opisthotonos, torticolis.
- ⁷ Les patients dont les symptômes étaient décrits par les termes COSTART suivants étaient inclus : akinésie, test de roue dentée positif, syndrome extrapyramidal, hypertonie, hypokinésie, faciès rigide, tremblement.
- ⁸ Les patients dont les symptômes étaient décrits par les termes COSTART suivants étaient inclus : syndrome buccolingual, choréo-athétose, dyskinésie, dyskinésie tardive.
- ⁹ Les patients ayant présenté les symptômes (terminologie COSTART) suivants étaient inclus : troubles du mouvement, myoclonie, tressautements.

Autres études cliniques

Événements indésirables vasculaires cérébraux (EIVC) dans la démence sénile

Des données provenant de 5 essais cliniques contrôlés par placebo sur la psychose liée à la démence sénile (Alzheimer, démence vasculaire, démence mixte; olanzapine n = 1178 et placebo n = 478) semblent indiquer une augmentation d'incidence des EIVC sous olanzapine par rapport au placebo (1,3 % contre 0,4 %). Bien que la différence d'incidence des EIVC n'ait pas été statistiquement significative au test exact de Fisher ($p = 0,177$), la différence était significative lorsqu'on tenait compte de l'âge, du sexe et du type de démence à partir d'une régression de Poisson ($p = 0,428$). Quatre patients sous olanzapine sont morts, contre 1 patient sous placebo. Dans des études ouvertes d'innocuité d'au plus 59 semaines sur la démence (N=231), on a rapporté 7 cas d'EIVC dont 2 décès (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les données provenant de ces essais suggèrent que le risque de présenter un EIVC était 5 fois plus élevé chez les patients atteints de démence vasculaire ou mixte que chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. On ne dispose pas de données suffisantes pour déterminer si les EIVC, dans la démence sénile, sont reliés spécifiquement à l'olanzapine ou à tous les antipsychotiques.

L'olanzapine n'est pas approuvée dans le traitement de la démence sénile.

Mortalité globale

Les patients âgés atteints de démence traités par antipsychotiques atypiques présentaient une augmentation du taux de mortalité par rapport aux patients sous placebo dans une méta-analyse de 13 essais cliniques contrôlés portant sur divers antipsychotiques atypiques. Dans cinq essais cliniques, contrôlés par placebo, sur l'olanzapine par voie orale chez cette population, le taux de mortalité était de 3,5 % sous olanzapine contre 1,5 % sous placebo. L'olanzapine n'est pas indiquée dans la démence sénile.

Changements aux épreuves de laboratoire

Dans 5 essais cliniques à double insu contrôlés par placebo sur la psychose liée à la démence sénile (n = 1184 volets olanzapine au total; n = 478 volets placebo au total), les patients sous olanzapine présentaient plus souvent : albumine abaissée (10,4 % c. 5,5 %), hémoglobine abaissée (4,2 % c. 1,8 %) et hémocrite abaissé (4,6 % c. 2,4 %). Parmi les patients dont l'albumine avait baissé, 3,6 % de ceux sous olanzapine et 1,4 % de ceux sous placebo avaient également présenté une infection respiratoire durant le traitement. On n'a pas établi de relation de cause à effet entre ces deux événements indésirables.

Événements indésirables chez l'adolescent de 13 à 17 ans

Les événements indésirables observés chez l'adolescent sous olanzapine étaient similaires à ceux observés chez l'adulte. En l'absence d'essai clinique ayant pour but de comparer les adolescents aux adultes, on a comparé les données provenant d'essais chez l'adolescent à celles provenant d'essais chez l'adulte.

L'augmentation moyenne du poids était plus marquée chez l'adolescent (4,6 kg en 3 semaines de durée médiane d'exposition) que chez l'adulte (2,6 kg en 7 semaines de durée médiane d'exposition).

Au cours des études à long terme (24 semaines au moins), l'importance du gain de poids et le pourcentage des adolescents sous olanzapine ayant présenté un gain de poids significatif étaient plus marqués que dans les études à court terme, et plus marqués que chez les adultes ayant eu la même exposition. À long terme, la moitié environ des adolescents avaient pris ≥ 15 % et pratiquement le tiers avait pris ≥ 25 % par rapport à leur poids de départ. Parmi les adolescents, le gain de poids était plus marqué chez ceux qui présentaient déjà du surpoids ou une obésité au départ.

L'augmentation moyenne de la glycémie à jeun était similaire chez les adolescents et les adultes sous olanzapine; toutefois, la différence entre le groupe olanzapine et le groupe placebo était plus marquée chez les adolescents que chez les adultes.

Dans les études à long terme (24 semaines au moins), une glycémie normale au départ ne devenait que peu fréquemment (< 1 % et $\geq 0,1$ %) élevée.

L'augmentation moyenne du taux à jeun du cholestérol total, du LDL cholestérol et des triglycérides était généralement plus marquée chez l'adolescent que chez l'adulte sous olanzapine. Toutefois, dans les essais à court terme, la différence entre les résultats sous olanzapine et sous placebo était similaire chez l'adolescent et chez l'adulte. Le pourcentage de patients présentant des changements cliniquement significatifs du taux (de normal à élevé ou de limite à élevé) du cholestérol total, du LDL cholestérol ou des triglycérides était plus marquée chez l'adolescent que chez l'adulte, et la différence entre l'olanzapine et le placebo dans ces épreuves de laboratoire étaient généralement plus marquées chez l'adolescent. Dans les études à long terme, des différences cliniquement significatives du taux de cholestérol total, du LDL cholestérol et des triglycérides apparaissaient chez les adolescents que le taux des lipides au départ ait été normal ou non.

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

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

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

Le tableau 11 résume les principales réactions indésirables de l'olanzapine comparée au placebo, ainsi que leur fréquence, telles que rapportées uniquement dans les essais cliniques chez l'adolescent de 13 à 17 ans. L'olanzapine n'est pas indiquée chez l'adolescent de 13 à 17 ans.

Tableau 11 : Principales réactions indésirables et leur fréquence dans les essais cliniques chez l'adolescent de 13 à 17 ans

Système / Réaction indésirable	Olanzapine		Placebo	
	Fréquence	N	Fréquence	N
Organisme entier				
Gain de poids ≥ 7 % du poids de départ (kg) ⁷	40,6 %	197	9,8 %	112
Gain de poids ≥ 15 % du poids de départ (kg) ⁸	7,1 %	197	2,7 %	112
Appareil digestif				
Sécheresse de la bouche	6,15 %	179	0 %	89
Augmentation de l'appétit	24 %	179	6 %	89
Système nerveux				
Sédation ¹	44,1 %	179	9 %	89
Épreuves de biochimie clinique				
ALT/SGPT >3X LSN tous patients randomisés ayant présenté ALT au départ $\leq 3X$ ULN ²	12,1 %	174	2,3 %	87
AST/SGOT – Augmentation ³	27,6 %	163	3,8 %	79
Bilirubine totale – Diminution ⁴	22,1 %	154	6,7 %	75
GGT – Diminution ⁵	10,1 %	169	1,2 %	83
Prolactinémie – Augmentation ⁶	47,4 %	116	6,8 %	59
Cholestérol total à jeun : de normal à élevé (de < 4,40 mmol/l à $\geq 5,18$ mmol/l) ⁹	6,9 %	87	2,3 %	43
Cholestérol total à jeun : de limite à élevé (de $\geq 4,40$ mmol/l et < 5,18 mmol/l à $\geq 5,18$ mmol/l) ⁹	38,9 %	36	7,7 %	13
LDL cholestérol à jeun : de normal à élevé (de < 2,85 mmol/l à $\geq 3,37$ mmol/l)	5,1 %	98	4,5 %	44
LDL cholestérol à jeun : de limite à élevé (de $\geq 2,85$ mmol/l et < 3,37 mmol/l à $\geq 3,37$ mmol/l)	48,3 %	29	0 %	9
Triglycérides à jeun : de normal à élevé (de < 1,02 mmol/l à > 1,47 mmol/l) ⁹	26,9 %	67	10,7 %	28
Triglycérides à jeun : de limite à élevé (de $\geq 1,02$ mmol/l et $\leq 1,47$ mmol/l à > 1,47 mmol/l) ⁹	59,5 %	37	35,3 %	17
Glycémie à jeun : de normale à élevée (de < 5,55 mmol/l à $\geq 6,99$ mmol/l) ⁹	0 %	124	1,9 %	53
Glycémie à jeun : de limite à élevée (de $\geq 5,55$ mmol/l et < 6,99 mmol/l à $\geq 6,99$ mmol/l) ¹⁰	14,3 %	14	0 %	13

1 = Représente un ensemble de termes MedDRA dont : hypersomnie, léthargie, sédation, somnolence.

2 = Intervalles de référence de Covance : Bas Élevé (U/l) Filles 13 - $\leq 17,999$ 6 34
(U/l) Garçons 13 - $\leq 17,999$ 6 43

3 = Intervalles de référence de Covance : Bas Élevé (U/l) Filles 13 - $\leq 17,999$ 10 40
(U/l) Garçons 13 - $\leq 17,999$ 10 40

4 = Intervalles de référence de Covance : Bas Élevé (mmol/l) Filles 13 - $\leq 17,999$ 3 21
(mmol/l) Garçons 13 - $\leq 17,999$ 3 21

5 = Intervalles de référence de Covance : Bas Élevé (U/l) Filles 13 - $\leq 17,999$ 0 33
(U/l) Garçons 13 - $\leq 17,999$ 0 51

6 = Intervalles de référence de Covance pour la prolactine, d'après Wiedemann et Jonetz-Mentzel (1993)

Filles : 12 à 14 ans : 2,52 – 16,90 ng/ml

14 à 19 ans : 4,20 – 39,00 ng/ml

Garçons : 12 à 14 ans : 2,84 – 24,00 ng/ml

14 à 19 ans : 2,76 – 16,10 ng/ml

7 = Durée médiane d'exposition de 4 semaines

8 = Durée médiane d'exposition de 19 semaines

9 = Durée médiane d'exposition de 3 semaines

10 = Durée médiane d'exposition de 5 semaines

Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance

Le tableau 12 résume les principales réactions indésirables et leur fréquence, telles que rapportées en pharmacovigilance à travers le monde, en plus de celles rapportées lors des essais cliniques (voir la section précédente RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions

indésirables rapportées au cours des essais cliniques). On n'a établi aucune relation de cause à effet entre l'olanzapine et la survenue de ces événements.

Tableau 12 : Principales réactions indésirables rapportées avec les préparations d'olanzapine¹

Système /Réaction indésirable	Fréquence				
	≥ 10%	< 10% et ≥ 1%	< 1% et ≥ 0,1%	< 0,1% et ≥ 0,01%	< 0,01%
Organisme entier					
Réaction allergique ²					X
Réaction à l'arrêt du traitement ³					X
Appareil cardiovasculaire					
Thromboses et embolies veineuses, dont embolie pulmonaire et thrombophlébite profonde					X
Appareil digestif					
Pancréatite					X
Ptyalisme ⁸			X		
Sang					
Thrombocytopénie ⁴					X
Troubles hépatobiliaires					
Hépatite				X	
Jaunisse					X
Insuffisance hépatique					X
Métabolisme					
Coma diabétique					X
Acidocétose diabétique ⁵					X
Hypercholestérolémie ⁷					X
Hyperglycémie				X	
Hypertriglycéridémie ^{6,7}					X
Exacerbation d'un diabète préexistant				X	
Appareil musculosquelettique					
Rhabdomyolyse					X
Système nerveux					
Syndrome des jambes sans repos ⁸			X		
Convulsions				X	
Bégalement ^{1,9}			X		
Peau et phanères					
Alopécie					X
Éruption cutanée				X	
Appareil génito-urinaire					
Priapisme					X
Incontinence urinaire					X

Système /Réaction indésirable	Fréquence				
	≥ 10%	< 10% et ≥ 1%	< 1% et ≥ 0,1%	< 0,1% et ≥ 0,01%	< 0,01%
Rétention urinaire					X
Épreuves de laboratoire					
<i>Biochimie clinique</i>					
Bilirubine totale – Augmentation					X

1. Réaction indésirable identifiée à partir de rapports spontanés de pharmacosurveillance.
2. p. ex. : éruption maculopapuleuse, réaction de type anaphylactique, œdème de Quincke, prurit ou urticaire
3. c'est-à-dire diaphorèse nausées ou vomissements
4. Dont un cas de purpura thrombocytopénique.
5. Le terme COSTART est acidose diabétique.
6. Le terme COSTART est hyperlipémie.
7. On a rapporté de très rares cas d'élévation de taux de cholestérol non à jeun ≥ 6,22 mmol/l et de triglycérides non à jeun ≥ 11,30 mmol/l.
8. Réaction indésirable signalée de façon non sollicitée dans des rapports de pharmacovigilance; fréquence déterminée à l'aide de la base de données d'essais cliniques sur l'olanzapine.
9. Le bégaiement n'a été observé que dans le cadre des études sur les préparations orales, et les rapports n'ont pas fait état de la préparation intramusculaire à action rapide.

Comme avec d'autres antipsychotiques atypiques, on a signalé après la commercialisation de rares cas isolés de réactions indésirables graves de nature cardiovasculaire, y compris des décès, liés à l'olanzapine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section *Appareil cardiovasculaire*).

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

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

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions avec des médicaments

Alcool : L'olanzapine agissant principalement sur le système nerveux, il faut user de prudence lorsque ce médicament est pris conjointement avec d'autres médicaments agissant sur le SNC ou avec de l'alcool compte tenu du risque d'effets pharmacologiques additifs du médicament, comme une augmentation de la sédation.

Lévodopa et agonistes de la dopamine : L'olanzapine, étant un antagoniste de la dopamine *in vitro*, pourrait s'opposer aux effets de la lévodopa et des agonistes de la dopamine.

Antihypertenseurs : L'olanzapine pouvant causer de l'hypotension, elle peut amplifier les effets de certains antihypertenseurs. Il faut user de prudence chez les patients qui reçoivent des produits médicaux pouvant causer hypotension, bradycardie ou dépression respiratoire.

Effets potentiels d'autres médicaments sur APO-OLANZAPINE :

Carbamazépine : la carbamazépine peut induire la biotransformation de l'olanzapine.

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

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

Valproate : Des études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que l'olanzapine avait peu d'effet inhibiteur sur la glucuronidation du valproate (voie principale de biotransformation). De plus, le valproate a peu d'effet sur la biotransformation de l'olanzapine *in vitro*. L'administration concomitante *in vivo* de 10 mg d'olanzapine durant 2 semaines n'affectait pas la concentration sérique à l'équilibre du valproate. Par conséquent, l'administration concomitante d'olanzapine ne nécessite pas d'ajustement de la dose de valproate.

Fluoxétine : La fluoxétine (dose unique de 60 mg ou dose de 60 mg/jour durant 8 jours) produit une augmentation moyenne de 16 % de la concentration maximale d'olanzapine et une diminution moyenne de 16 % de la clairance de l'olanzapine. Toutefois, on ne recommande pas de modifier la posologie puisque la variation entre individus dépasse l'importance de ce facteur.

Inducteurs du CYP1A2 : Les inducteurs du CYP1A2, tels que l'oméprazole, peuvent augmenter la clairance de l'olanzapine.

Inhibiteurs du CYP1A2 : On a démontré que la fluvoxamine, inhibiteur spécifique du CYP1A2, inhibait la biotransformation de l'olanzapine. L'augmentation moyenne de la C_{max} de l'olanzapine après prise de fluvoxamine était de 54 % chez les femmes non fumeuses et de 77 % chez les hommes fumeurs. L'augmentation moyenne de la SSC de l'olanzapine était respectivement de 52 % et de 108 %. On devrait envisager une dose de départ plus faible chez les patients prenant de la fluvoxamine ou tout autre inhibiteur du CYP1A2, tel que la ciprofloxacine ou le kétoconazole. Il faut envisager de diminuer la dose d'olanzapine si l'on démarre un traitement avec un inhibiteur du CYP1A2.

Effets potentiels d'APO-OLANZAPINE sur d'autres médicaments :

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

Imipramine/désipramine : Au cours d'essais cliniques avec dose unique d'olanzapine, on n'a constaté aucune inhibition de la biotransformation (voie : isozyme CYP2D6 des cytochromes P450) de l'imipramine ou de la désipramine.

Warfarine : Au cours d'essais cliniques avec dose unique d'olanzapine, on n'a constaté aucune inhibition de la biotransformation de la warfarine (voie : isozyme CYP2C9 des cytochromes P450).

Diazépam : Au cours d'essais cliniques avec dose unique d'olanzapine, on n'a constaté aucune inhibition de la biotransformation du diazépam (voie : isozyme CYP3A4 des cytochromes P450).

Lithium ou buprénorphine : l'olanzapine n'a produit aucune interaction lors d'administration concomitante avec le lithium ou le buprénorphine.

Médicaments métabolisés par les isozymes des cytochromes P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 : Dans des études *in vitro* sur microsomes humains, l'olanzapine présentait peu d'effet inhibiteur sur les isozymes des cytochromes P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 (voir PARTIE III : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). Il est donc peu probable que l'olanzapine provoque des interactions cliniquement importantes avec des médicaments métabolisés par ces voies enzymatiques. Toutefois, il faut toujours envisager, en prescrivant l'olanzapine, la possibilité que l'olanzapine perturbe le métabolisme d'autres médicaments, ou que le métabolisme de l'olanzapine soit perturbé par d'autres médicaments.

Lorazépam : L'injection concomitante d'olanzapine intramusculaire et d'une benzodiazépine parentérale n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Au cours d'études cliniques sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, l'administration de lorazépam intramusculaire (2 mg) 1 heure après l'injection d'olanzapine intramusculaire (5 mg) n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de l'olanzapine ou du lorazépam non conjugué ou total. L'administration de lorazépam intramusculaire 2 heures après l'injection d'olanzapine intramusculaire a toutefois augmenté la somnolence par rapport à celle observée avec chaque agent pris seul.

Interactions avec des aliments

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

Interactions avec des plantes médicinales

On n'a identifié aucune interaction avec des plantes médicinales.

Interactions avec des épreuves de laboratoire

On n'a identifié aucune interaction avec des épreuves de laboratoire.

Interactions avec des habitudes de vie

Tabagisme : Fumer peut stimuler la biotransformation de l'olanzapine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Schizophrénie et troubles apparentés

Adultes : APO-OLANZAPINE (olanzapine) doit être pris une fois par jour avec ou sans nourriture, à raison de 5 ou 10 mg/jour au départ, la dose cible de 10 mg/jour pouvant être atteinte en quelques jours. La posologie peut ensuite être ajustée, si nécessaire, à intervalles d'au moins 1 semaine, puisque le patient moyen atteint l'équilibre en une semaine environ. Si un ajustement posologique est nécessaire, on recommande d'utiliser des paliers de 5 mg/jour à chaque étape. On recommande de ne pas dépasser la dose de 10 mg/jour (à savoir : donner 15 mg/jour ou plus) sans avoir effectué une évaluation clinique.

Les essais cliniques portaient sur un éventail posologique de 5 à 20 mg/jour (voir PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES).

On a évalué l'innocuité de posologies dépassant 20 mg/jour (voir Tableau 6 dans effets indésirables, Événements indésirables liés à la posologie); toutefois, l'efficacité de l'olanzapine au-delà de 20 mg/jour n'a pas été systématiquement évaluée.

Traitement d'entretien de la schizophrénie :

Chez les patients schizophrènes ayant répondu à l'olanzapine, on recommande de continuer le traitement à la plus petite dose nécessaire au maintien de la rémission. Il convient de réévaluer les patients périodiquement afin de déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement. Il n'existe pas de données concluantes sur la durée idéale de traitement par l'olanzapine, mais l'efficacité du traitement d'entretien est bien démontrée dans le cas de nombreux autres antipsychotiques.

Trouble bipolaire

Manie

Adultes : La posologie de départ recommandée pour l'olanzapine est de 15 mg une fois par jour en monothérapie et de 10 mg une fois par jour en traitement d'association.

Le médicament peut être pris avec ou sans nourriture, puisque les aliments n'affectent pas son absorption. L'éventail posologique de l'olanzapine va de 5 mg à 20 mg par jour. La posologie quotidienne doit être ajustée en fonction de l'évaluation clinique.

Traitement d'entretien du trouble bipolaire :

Chez les patients ayant répondu à l'olanzapine lors du traitement d'un épisode maniaque ou mixte de trouble bipolaire, on recommande de conserver la même dose de médicament pour le traitement d'entretien, du moins au début (voir PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES). Par la suite, la posologie pourra être ajustée en fonction de l'évaluation clinique, à l'intérieur de l'éventail posologique de 5-20 mg/jour.

Il convient de réévaluer périodiquement les patients pour déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement et, le cas échéant, à quelle posologie.

Considérations posologiques générales dans des populations particulières

Gériatrie et patients affaiblis :

Au cours des essais cliniques, 44 patients âgés d'au moins 65 ans, atteints de schizophrénie ou de

troubles apparentés, ont reçu de l'olanzapine à raison de 5-20 mg/jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières). Compte tenu du manque de données sur l'olanzapine en gériatrie et de la fréquence élevée, dans cette population, de maladies concomitantes et de prise de multiples médicaments, il faut user de prudence avec l'olanzapine dans ce contexte.

La posologie recommandée est de 5 mg chez les patients âgés, affaiblis, prédisposés à l'hypotension, ou bien chez lesquels le métabolisme de l'olanzapine pourrait être ralenti (p. ex. : femmes non fumeuses), ou encore qui pourraient être plus sensibles à l'olanzapine au plan pharmacodynamique. Si la posologie doit être augmentée, chez de tels patients, il faut procéder de manière très prudente.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Compte tenu du manque d'expérience clinique dans ce contexte, il faut envisager de réduire la posologie de départ et de ralentir l'ajustement de la posologie vers la dose cible initiale. Tout ajustement subséquent de la posologie, si indiqué, doit être effectué avec prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Dose manquée

Si une dose est manquée de quelques heures, il faut aviser le patient de la prendre dès qu'il/elle s'en souvient. Toutefois, si une bonne partie de la journée est déjà passée, il faut aviser le patient d'attendre la prochaine dose prévue. Les patients doivent être avisés de ne pas prendre une double dose d'olanzapine en une seule prise.

Administration d'APO-OLANZAPINE ODT

APO-OLANZAPINE ODT (comprimés à dissolution orale) est réservé à l'administration orale. Le comprimé se dissout dans la bouche en quelques secondes, ce qui permet de l'avaler avec ou sans liquide.

Les comprimés à dissolution orale se brisent facilement; il faut donc les manipuler délicatement, les mains sèches. Éviter si possible le contact avec les mains. Pousser le comprimé vers l'extérieur et le placer directement dans la bouche. On peut également mettre le comprimé à dissolution orale dans 125 ml (4 onces) de liquide (eau, lait, café, jus d'orange ou de pomme), remuer et boire immédiatement.

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

Manipulation des comprimés en flacon :

Suivre les instructions ci-dessous ::



- Olanzapine ODT est sensible à l'humidité.
- Ouvrez délicatement le flacon, l'ouverture placée vers le haut.
- Frappez légèrement le flacon afin d'éjecter un comprimé vers une surface sèche, par exemple une cuillère.
- Évitez le contact avec les mains. Prenez la cuillère et apportez le comprimé à votre bouche. Le comprimé commencera à se dissoudre en quelques secondes. Vous pouvez également placer le

comprimé dans un verre d'eau, de lait, de café, de jus d'orange ou de jus de pomme. Remuez le liquide et buvez-le immédiatement.

Avis au pharmacien : Remettre au patient dans le contenant d'origine.

Manipulation des plaquettes alvéolées :

Suivre les instructions ci-dessous :

- Détachez une alvéole de la plaquette en suivant la ligne perforée.
- Poussez délicatement le comprimé vers l'extérieur.

Évitez le contact avec les mains. Déposez le comprimé directement dans la bouche. Il commencera à se dissoudre en quelques secondes. Vous pouvez également placer le comprimé dans un verre d'eau, de lait, de café, de jus d'orange ou de jus de pomme. Remuez le liquide et buvez-le immédiatement.

SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les symptômes très fréquemment rapportés dans les cas de surdosage d'olanzapine (incidence $\geq 10\%$) comprennent tachycardie, agitation/agressivité, dysarthrie, symptômes extrapyramidaux divers et perturbation de l'état de conscience allant de la sédation au coma.

Autres présentations possibles du surdosage d'olanzapine : délire, convulsion, syndrome malin des neuroleptiques, dépression respiratoire, aspiration, hypertension ou hypotension, arythmies cardiaques ($< 2\%$ des cas de surdosage) et arrêt cardiorespiratoire. On a rapporté des décès après un surdosage de 450 mg d'olanzapine par voie orale, mais des patients ont survécu à un surdosage d'environ 2000 mg d'olanzapine par voie orale.

Traitement du surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique de l'olanzapine. On ne recommande pas d'induire des vomissements. Les techniques habituelles de traitement du surdosage peuvent être indiquées (à savoir : lavage gastrique, administration de charbon activé). On a démontré que l'administration concomitante de charbon activé réduisait la biodisponibilité de l'olanzapine par voie orale de 50 à 60 %.

On doit instaurer, en fonction de la présentation clinique, un traitement symptomatique avec surveillance des fonctions vitales, notamment : traitement de l'hypotension et du collapsus circulatoire et soutien de la fonction respiratoire. La stimulation des récepteurs bêta pouvant aggraver l'hypotension, il ne faut utiliser ni adrénaline, ni dopamine, ni tout autre sympathicomimétique doté de propriétés bêta-agonistes.

En cas de surdosage soupçonné, contactez le centre antipoison le plus proche.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

Propriétés pharmacodynamiques :

On a démontré que l'olanzapine, dérivé de la thiénobenzodiazépine, était un antipsychotique doté d'activité pharmacologique sur un vaste ensemble de récepteurs. *In vitro*, l'olanzapine présente une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₁, D₃, D₄ (K_i = 11-31 nM), 5-HT_{2A/C} (K_i = 4 et 11 nM respectivement), 5-HT₃, 5-HT₆, avec les récepteurs muscariniques M₁ à M₅ (K_i = 1,9-2,5 nM), avec le récepteur adrénergique α₁ (K_i = 19 nM), et avec le récepteur histaminique H₁ (K_i = 7 nM), alors qu'elle présente une plus faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₅ (K_i = 51-119 nM). Dans un modèle expérimental comportemental classique permettant de prédire l'activité antipsychotique, l'olanzapine réduisait les réponses d'évitement conditionnées chez le rat à doses 4 fois moins importantes que la dose induisant la catalepsie. Dans une étude à dose unique sous tomographie à émission de positrons chez des sujets sains, l'olanzapine saturait les récepteurs 5-HT_{2A} davantage que les récepteurs dopaminergiques D₂. Le pourcentage de saturation des récepteurs D₂ était inférieur à la saturation seuil prédictive de symptômes extrapyramidaux.

Chez l'animal, on a observé que l'olanzapine réduisait de façon importante la décharge des neurones dopaminergiques A10. Le nombre de neurones A9 spontanément actifs demeurait constant ou augmentait, ce qui pourrait expliquer la faible incidence de symptômes extrapyramidaux sous olanzapine, contrairement à ce qui se passe avec les antipsychotiques typiques.

L'olanzapine augmente également la concentration extracellulaire de dopamine, spécifiquement au niveau du cortex préfrontal, tout comme le font les stabilisateurs de l'humeur tels que le lithium et le valproate.

Pharmacocinétique

Absorption : L'olanzapine est bien absorbée après administration orale, le pic plasmatique étant atteint en 5 à 8 heures. L'absorption n'est pas affectée par la nourriture.

Distribution : La courbe de concentration plasmatique de l'olanzapine par voie orale était linéaire et proportionnelle à la dose dans les essais cliniques, dans l'éventail posologique de 1 à 20 mg. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'olanzapine après dose orale unique de 5, 10 ou 15 mg s'établissait en moyenne respectivement à 7, 14 et 21 ng/ml (20 ng/ml = 0,064 µM). Chez de jeunes volontaires sains, après doses quotidiennes répétées, la C_{max} à l'équilibre atteignait le double de la valeur obtenue après dose unique (p. ex. : 23 ng/ml contre 12 ng/ml pour une posologie de 10 mg). En gériatrie, la concentration plasmatique à l'équilibre atteint le triple de celle obtenue après dose unique (p. ex. : 16 ng/ml contre 5 ng/ml pour une posologie de 5 mg). La concentration à l'état d'équilibre est atteinte en 7 jours de prise quotidienne quel que soit le groupe d'âge.

Les paramètres pharmacocinétiques chez un individu donné sont très stables quelles que soient la durée et la posologie. Toutefois, la concentration plasmatique, la demi-vie et la clairance de l'olanzapine peuvent varier entre individus en fonction de facteurs tels que le tabagisme, le sexe et l'âge (voir Populations particulières). Des données provenant d'études pharmacocinétiques regroupées montrent que la demi-vie de l'olanzapine va de 21 à 54 heures

(5^e - 95^e percentiles) et que la clairance plasmatique apparente va de 12 à 47 l/h (5^e - 95^e percentiles).

La fixation de l'olanzapine aux protéines plasmatiques est de 93 % environ dans l'intervalle de concentration allant de 7 à 1000 ng/ml. L'olanzapine est surtout liée à l'albumine et à la glycoprotéine 1-acide.

Biotransformation : L'olanzapine est métabolisée dans le foie par conjugaison et oxydation. Le principal métabolite circulant est un dérivé 10-N-glucuroconjugué, pharmacologiquement inactif, qui ne franchit pas la barrière hématoencéphalique. Les isozymes CYP1A2 et CYP2D6 des cytochromes P450 participent à la formation des dérivés N-desméthylé et 2-hydroxyméthylé. Ces deux dérivés manifestaient significativement moins d'activité pharmacologique *in vivo* que l'olanzapine dans les études animales. L'activité pharmacologique provient de façon prédominante de la molécule mère.

Des études *in vitro* sur microsomes ont montré 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). À partir de ces valeurs de K_i , on s'attend à une activité inhibitrice faible de ces isozymes des cytochromes P450 *in vivo*, à concentration inférieure à 5 mcM (environ 1500 ng/ml), puisque cette concentration d'olanzapine ne représente que 10 % environ de la K_i . Au cours des essais cliniques, la concentration sérique à l'équilibre observée pour l'olanzapine dépassait rarement 150 ng/ml (environ 0,50 mcM). Il est donc peu probable que l'olanzapine provoque des interactions pharmacocinétiques cliniquement importantes avec des médicaments utilisant ces voies métaboliques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Élimination : Après administration orale à des sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale moyenne était de 33 heures (entre 21 et 54 heures, du 5^e au 95^e percentile) et la clairance plasmatique moyenne de l'olanzapine était de 26 l/h (entre 12 et 47 l/h, du 5^e au 95^e percentile). La pharmacocinétique de l'olanzapine est fonction du tabagisme, du sexe et de l'âge. Le tableau 13 résume ces données :

Tableau 13 : Principales données pharmacocinétiques de l'olanzapine

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

Bien que le tabagisme, le sexe et, à un degré moindre, l'âge puissent affecter la clairance et la demi-vie de l'olanzapine, l'ampleur des répercussions de chacun de ces facteurs est faible comparée à l'importance de la variabilité interindividuelle.

Les études pharmacocinétiques démontrent que les comprimés d'olanzapine à dissolution

orale sont bioéquivalents aux comprimés ordinaires d'olanzapine. Les comprimés d'olanzapine à dissolution orale constituent une alternative aux comprimés ordinaires d'olanzapine.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Au cours d'une étude portant sur 24 volontaires sains, la demi-vie moyenne d'élimination de l'olanzapine était environ 1,5 fois plus longue chez les patients de 65 ans et plus que chez les moins de 65 ans. Il faut user de prudence avec l'olanzapine en gériatrie, particulièrement en présence d'autres facteurs pouvant également affecter la biotransformation ou les propriétés pharmacodynamiques du produit (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sexe : La clairance de l'olanzapine est réduite d'environ 30 % chez les femmes. Toutefois, il ne semble exister aucune différence entre les hommes et les femmes sur le plan de l'efficacité ou des réactions indésirables. Il ne devrait pas être nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe.

Origine raciale : Au cours d'une étude portant sur des patients d'origine caucasienne, japonaise et chinoise, on n'a constaté aucune différence pharmacocinétique entre les trois groupes. Le métabolisme de l'olanzapine n'est pas affecté par l'expression de l'isozyme CYP2D6 des cytochromes P450.

Insuffisance hépatique : On n'a constaté aucune différence dans la pharmacocinétique d'une dose orale unique d'olanzapine entre des patients atteints de cirrhose (des fumeurs, pour la plupart) et des volontaires sains (tous non-fumeurs). Toutefois, on n'a effectué aucune étude à doses multiples en présence d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : On n'a constaté aucune différence quant à la demi-vie d'élimination moyenne entre des patients atteints d'insuffisance rénale grave et des sujets à fonction rénale normale. Environ 57 % d'une dose d'olanzapine radiomarquée sont excrétés dans l'urine, principalement sous forme de dérivés.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Ranger les comprimés entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-OLANZAPINE

En plus de l'ingrédient actif olanzapine, les comprimés contiennent : amidon, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, laque d'aluminium contenant de l'indigotine 12-14 % (15 mg seulement), monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, oxyde de fer rouge – teinte orangée #34690 (20 mg seulement), dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (20 mg seulement).

FORMES PHARMACEUTIQUES OFFERTES :

APO-OLANZAPINE comprimés de 2,5 mg : Chaque comprimé blanc, rond, biconvexe, pelliculé, gravé « APO » d'un côté et « OLA » sur « 2.5 » de l'autre, contient 2,5 mg

d'olanzapine. Offert en flacons de 100 et de 500 comprimés.

APO-OLANZAPINE comprimés de 5 mg : Chaque comprimé blanc, rond, biconvexe, pelliculé, gravé « APO » d'un côté et « OLA » sur « 5 » de l'autre, contient 5 mg d'olanzapine. Offert en flacons de 100 et de 500 comprimés.

APO-OLANZAPINE comprimés de 7,5 mg : Chaque comprimé blanc, rond, biconvexe, pelliculé, gravé « APO » d'un côté et « OLA » sur « 7.5 » de l'autre, contient 7,5 mg d'olanzapine. Offert en flacons de 100 et de 500 comprimés.

APO-OLANZAPINE comprimés de 10 mg : Chaque comprimé blanc, rond, biconvexe, pelliculé, gravé « APO » d'un côté et « OLA » sur « 10 » de l'autre, contient 10 mg d'olanzapine. Offert en flacons de 100 et de 500 comprimés.

APO-OLANZAPINE comprimés de 15 mg : Chaque comprimé bleu clair, de forme elliptique, biconvexe, pelliculé, gravé « APO » d'un côté et « OLA 15 » de l'autre, contient 15 mg d'olanzapine. Offert en flacons de 100 comprimés.

APO-OLANZAPINE comprimés de 20 mg : Chaque comprimé rose clair, de forme elliptique, biconvexe, pelliculé, gravé « APO » d'un côté et « OLA 20 » de l'autre, contient 20 mg d'olanzapine. Offert en flacons de 100 comprimés.

APO-OLANZAPINE ODT

Comprimés à dissolution orale : carboxyméthylcellulose calcique, silice colloïdale, stéarate de magnésium de source végétale, mannitol, cellulose microcristalline et sucralose

APO-OLANZAPINE ODT

APO-OLANZAPINE ODT comprimés de 5 mg : Chaque comprimé jaune, rond, plat, à bord radial, gravé « APO » d'un côté et « OL » sur « 5 » de l'autre, contient 5 mg d'olanzapine. Offert en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

APO-OLANZAPINE ODT comprimés de 10 mg : Chaque comprimé jaune, rond, plat, à bord radial, gravé « APO » d'un côté et « OL » sur « 10 » de l'autre, contient 10 mg d'olanzapine. Offert en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

APO-OLANZAPINE ODT comprimés de 15 mg : Chaque comprimé jaune, rond, plat, à bord radial, gravé « APO » d'un côté et « OL » sur « 15 » de l'autre, contient 15 mg d'olanzapine. Offert en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

APO-OLANZAPINE ODT comprimés de 20 mg : Chaque comprimé jaune, rond, plat, à bord radial, gravé « APO » d'un côté et « OL » sur « 20 » de l'autre, contient 20 mg d'olanzapine. Offert en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Avis au pharmacien : Remettre au patient dans le contenant d'origine.

APO-OLANZAPINE en comprimés à dissolution orale satisfait aux critères du test n°2 de désintégration USP.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

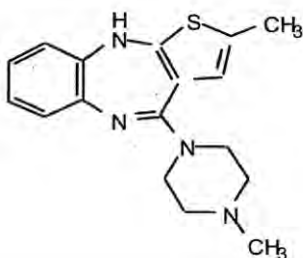
Produit actif

Dénomination internationale : Olanzapine

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

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_{17}H_{20}N_4S$
312,44 g/mol

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques :

Description :	L'olanzapine est un 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 le diméthylformamide/eau (60:40, v/v)
Point de fusion :	195 ± 2 °C

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparée d'APO-OLANZAPINE

Une étude de biodisponibilité comparée a été menée auprès de volontaires sains à jeun. La vitesse et le taux d'absorption de l'olanzapine ont été mesurés et comparés après administration par voie orale d'une dose unique d'APO-OLANZAPINE (olanzapine) ou de ZYPREXA® en comprimés. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau :

: Résumé des données de biodisponibilité comparée

Résumé des données de biodisponibilité comparée Olanzapine (dose unique : 1 x 10 mg) – Données d'observation à jeun Données basées sur l'olanzapine				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	APO-OLANZAPINE	ZYPREXA®†		
SSC ₀₋₇₂ (ng•h/ml)	486 496 (19)	492 502 (18)	98,6	95,8 – 101,5
SSC ₁ (ng•h/ml)	690 720 (29)	704 734 (28)	98,0	93,7 – 102,5
C _{max} (ng/ml)	15,3 15,7 (25)	15,4 15,8 (25)	99,3	95,4 – 103,4
T _{max} * (h)	5,25 (57)	5,31 (47)		
T _{1/2} * (h)	44,5 (42)	45,2 (47)		
* Moyenne arithmétique (CV %) seulement. ** Basé sur la moyenne des moindres carrés. † ZYPREXA® (fabriqué par Eli Lilly Canada Inc.) a été acheté au Canada.				

Biodisponibilité comparée d'APO-OLANZAPINE ODT

Une étude de biodisponibilité comparée a été menée auprès de volontaires sains à jeun. La vitesse et le taux d'absorption de l'olanzapine ont été mesurés et comparés après administration par voie orale d'une dose unique d'APO-OLANZAPINE ODT (olanzapine en comprimés à dissolution orale) ou de ZYPREXA® Zydys® en comprimés. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau:

Résumé des données de biodisponibilité comparée - sans eau

Olanzapine (1 x 10 mg) Données d'observation à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Olanzapine 10 mg, (comprimés à dissolution orale) Apotex Inc., Toronto, Canada	Zyprexa® Zydys®, comprimés de 10 mg† Eli Lilly Canada Inc., Canada	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
SSC ₇₂ (ng•h/mL)	383,908 413,774 (31)	365,290 415,367 (26)	105,1	96,3 – 114,7
SSC _{inf} (ng•h/mL)	492,651 535,352 (36)	475,833 543,794 (30)	103,5	94,8 – 113,1
C _{max} (ng/mL)	12,920 14,084 (34)	12,165 14,085 (31)	106,2	94,5 – 119,4

T _{max} [§] (h)	4,98 (39)	4,53 (50)		
T _{demi} [§] (h)	33,38 (26)	35,38 (30)		
[§] Moyenne arithmétique seulement (CV %). [†] Zyprexa® Zydis®, fabriqué par Eli Lilly du Canada Inc., a été acheté au Canada.				

Essais sur la schizophrénie et les troubles apparentés

La capacité de l'olanzapine orale d'induire une rémission durable des manifestations de la schizophrénie et des troubles apparentés a été établie dans 3 essais cliniques bien contrôlés menés auprès de patients psychotiques hospitalisés qui, lors de l'inscription, remplissaient les critères du DSM-III-R de la schizophrénie (généralement avec la mention, à l'inscription, « exacerbation aiguë de maladie chronique ») et dans un essai clinique bien contrôlé mené auprès de patients psychotiques hospitalisés ou non qui, lors de l'inscription, remplissaient les critères du DSM-III-R de la schizophrénie, du trouble schizophréniforme ou du trouble schizo-affectif. Voici les résultats de ces essais :

- (1) Un essai de 6 semaines contrôlé par placebo (n = 335) comparait 3 éventails posologiques fixes d'olanzapine ($5 \pm 2,5$, $10 \pm 2,5$, et $15 \pm 2,5$ mg/j en une prise par jour), un éventail posologique d'halopéridol (15 ± 5 mg/j en deux prises par jour) et un placebo. Les deux éventails de doses les plus élevés d'olanzapine étaient significativement plus efficaces que le placebo au score total aux échelles BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*), CGI-S (*Clinical Global Impressions - Severity of Illness*) et dans la section de l'échelle BPRS portant sur les signes positifs de psychose. L'éventail posologique le plus élevé d'olanzapine était statistiquement plus efficace que le placebo et que l'halopéridol à l'échelle SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*). L'efficacité de l'olanzapine augmentait généralement avec la dose. L'éventail $5 \pm 2,5$ mg/j d'olanzapine était numériquement supérieur (mais non statistiquement) au placebo au score global à l'échelle BPRS et dans d'autres évaluations globales de la psychopathologie.
- (2) Un essai de 6 semaines, contrôlé par placebo (n = 152) comparait 2 posologies fixes d'olanzapine (1 ou 10 mg/jour en une prise par jour) et un placebo. L'olanzapine à 10 mg/jour était statistiquement supérieure au placebo au score global à l'échelle BPRS, à la section de l'échelle BPRS portant sur les signes positifs de psychose, à l'échelle CGI-S, au score total à l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), à la section des symptômes positifs de l'échelle PANSS et à la section des symptômes négatifs de l'échelle PANSS. La dose de 1 mg/jour d'olanzapine semblait être une dose sans effet, qui ne se distinguait aucunement du placebo quelle que soit l'échelle de mesure de la psychopathologie.
- (3) Un essai de 6 semaines de comparaison de posologies (n = 431) comparait 3 éventails posologiques fixes d'olanzapine ($5 \pm 2,5$, $10 \pm 2,5$ et $15 \pm 2,5$ mg/j en une prise par jour), l'olanzapine à 1 mg/j en une prise par jour et un éventail posologique d'halopéridol (15 ± 5 mg/j en 2 prises par jour). On n'a constaté aucune différence statistiquement significative entre les groupes sur le plan de l'efficacité, sauf dans le cas de la posologie la plus forte d'olanzapine, dont l'efficacité était statistiquement supérieure à celle de l'olanzapine à raison de 1 mg/jour, aux échelles suivantes : section des symptômes positifs de BPRS, section des symptômes positifs de PANSS et CGI-S.

- (4) Une étude contrôlée par substance active de 6 semaines (n = 1996; randomisation 2 : 1 olanzapine:halopéridol) comparait 1 éventail posologique d'olanzapine (5 à 20 mg/jour en une prise par jour) et 1 éventail posologique d'halopéridol (5 à 20 mg/jour en une prise par jour). La dose modale moyenne en phase aiguë (chez les patients traités durant au moins 3 semaines) était de 13,2 mg/jour pour l'olanzapine et de 11,8 mg/jour pour l'halopéridol. L'olanzapine était statistiquement supérieure à l'halopéridol aux échelles suivantes : BPRS totale, BPRS symptômes négatifs de psychose, PANSS symptômes négatifs et CGI-S. L'olanzapine était également statistiquement supérieure à l'halopéridol à l'échelle de dépression MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*). La validité de cette échelle en schizophrénie n'est toutefois pas établie.
- (5) L'efficacité de l'olanzapine dans le traitement à long terme, à savoir de plus de 6 semaines, a été évaluée dans 3 essais de prolongation contrôlés, à double insu (qui prolongeaient les essais cliniques 1, 3 et 4 décrits ci-dessus). Les patients ayant manifesté une amélioration clinique adéquate lors du traitement à double insu de la phase aiguë poursuivaient le même traitement durant une phase de prolongation à long terme. Le maintien à long terme de la réponse clinique (définie comme une persistance de réduction des symptômes suffisante pour ne pas nécessiter d'hospitalisation pour psychose) a été comparé au fil du temps (894 patients sous olanzapine; durée médiane du traitement = 237 jours). Le pourcentage de patients chez lesquels le traitement demeurerait efficace durant un an a été comparé entre les groupes. L'efficacité de l'olanzapine était statistiquement supérieure à celle du placebo dans l'essai contrôlé par placebo et était comparable ou statistiquement supérieure à celle de la substance active dans les 3 essais contre substance active.

Sommaire des essais cliniques sur la schizophrénie et les troubles apparentés

Bien que l'efficacité de l'olanzapine à raison de 5 mg/jour ne soit pas statistiquement supérieure à celle du placebo (voir (1 ci-dessus)), chez certains patients cette dose s'est avérée efficace même au cours d'une phase de prolongation de un an.

Les essais cliniques résumés plus haut (ainsi que les essais ouverts de prolongation), ainsi qu'un essai mené en gériatrie auprès de patients atteints de démence dégénérative primaire de type Alzheimer, constituent la base de données primaire (n = 2500 patients sous olanzapine, à savoir 1122,2 années-patients; n = 810 sous halopéridol ou 193,0 années-patients; n = 236 sous placebo ou 27,1 années-patients).

Essais cliniques sur le trouble bipolaire

Manie :

L'efficacité de l'olanzapine par voie orale dans le traitement de la manie aiguë a été démontrée dans 5 essais contrôlés, notamment 2 études contrôlées par placebo, 2 études contrôlées par substance active et 1 étude de traitement en association. Tous les patients enrôlés dans ces études avaient reçu un diagnostic de trouble bipolaire 1, et présentaient un épisode maniaque ou mixte (avec ou sans psychose) tel que défini par le DSM-IV, diagnostiqué par évaluation clinique et confirmé par une entrevue SCID-P (entrevue clinique structurée conçue pour préciser le diagnostic des entités du manuel statistique DSM-IV).

- (1) ***Essais contrôlés par placebo :*** Les deux essais contrôlés par placebo évaluaient

l'efficacité de l'olanzapine par rapport au placebo dans le traitement d'épisodes maniaques ou mixtes de trouble bipolaire. L'efficacité était évaluée par le changement moyen, entre le début et la fin de l'étude (avec report des dernières données disponibles), du score total à l'échelle Y-MRS sur 3 semaines ($n = 70$ et $n = 69$, respectivement) et sur 4 semaines ($n = 60$ et $n = 55$, respectivement). Ces essais ont démontré l'efficacité supérieure de l'olanzapine par rapport au placebo. Les principales constatations étaient les suivantes :

- L'olanzapine, à raison de 5-20 mg/jour, était statistiquement supérieure au placebo dans l'amélioration des symptômes maniaques dans les deux études ($p = 0,019$ et $p < 0,001$, respectivement).
- Dans chaque étude, un pourcentage significativement supérieur des patients sous olanzapine (48,6 % et 64,8 %, respectivement) répondaient au traitement (réduction ≥ 50 % du score total Y-MRS) par rapport au placebo (24,2 % et 42,9 %, respectivement) ($p = 0,004$ et $p = 0,023$, respectivement).
- Dans chaque étude, le pourcentage des patients en rémission clinique (score total Y-MRS à la fin de l'étude ≤ 12) était significativement plus élevé sous olanzapine (45,7 % et 61,1 %, respectivement) que 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 entre les divers sous-types de manie (p. ex : cycle rapide ou non, avec psychose ou non, épisode maniaque ou mixte).

(2) **Essais contrôlés par substance active :** Deux études de ce type ont été menées.

(a) La première étude contrôlée par substance active comparait l'efficacité de l'olanzapine à celle du divalproex dans des épisodes bipolaires maniaques ou mixtes, à partir du changement moyen, entre le début et la fin de l'étude (avec report des dernières données disponibles), du score total à l'échelle Y-MRS. Cette étude à double insu de 3 semaines était assortie d'une étude de prolongation à double insu de 11 mois. L'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de l'olanzapine par rapport au divalproex à 3 semaines. Les patients étaient affectés de façon aléatoire à recevoir de l'olanzapine (5-20 mg/jour, $n = 125$) ou du divalproex (500-2500 mg/jour, $n = 126$). Les principales constatations étaient les suivantes :

- L'olanzapine était statistiquement supérieure au divalproex dans l'amélioration des symptômes maniaques mesurés par changement du score Y-MRS à 3 semaines (amélioration moyenne de 13,4 contre 10,4 points, respectivement, $p = 0,028$).
- La proportion des patients remplissant les critères de réponse au traitement ne différait pas de façon statistiquement significative entre les groupes olanzapine et divalproex (54,4 % et 42,3 %, respectivement).
- La proportion des patients en rémission clinique était significativement plus élevée sous olanzapine (47,2 %) que sous divalproex (34,1 %) ($p = 0,039$).

(b) La seconde étude contrôlée par substance active comparait l'efficacité de l'olanzapine à celle de l'halopéridol dans des épisodes bipolaires maniaques ou mixtes, en évaluant la proportion de patients en rémission de leurs symptômes maniaques ou dépressifs (critères définis dans le protocole) après 6 semaines. La rémission se définissait ainsi : 1) amélioration des symptômes cliniques maniaques ou dépressifs; 2) réduction prédéfinie du score total aux échelles Y-MRS et HAMD-21; 3) prise continue du médicament à la 6^e

semaine. Cet essai à double insu de 6 semaines, assorti d'une phase de prolongation à double insu de 6 semaines, ne comportait pas de groupe placebo. Les patients étaient affectés de façon aléatoire à recevoir de l'olanzapine à raison de 5-20 mg/jour ($n = 234$) ou de l'halopéridol à raison de 3-15 mg/jour ($n = 219$). Les principales constatations étaient les suivantes :

- L'olanzapine et l'halopéridol amélioraient de façon similaire les symptômes maniaques.
- La réponse clinique se définissait comme une amélioration de plus de 50 % du score total Y-MRS entre le départ et la fin de l'étude. Dans les deux groupes, une grande partie des patients répondaient au traitement. À la fin de la phase aiguë, 72,3 % des patients sous olanzapine et 74,2 % des patients sous halopéridol remplissaient les critères de réponse et, à la fin de la phase de prolongation, presque tous les patients avaient répondu au traitement (96,3 % sous olanzapine et 94,1 % de 136 patients sous halopéridol).
- Le pourcentage de patients en rémission clinique à la fin de la phase aiguë (6 semaines) était similaire sous olanzapine (52,1 %) et sous halopéridol (46,1 %) ($p = 0,152$). Parmi les patients inscrits à la phase de prolongation qui n'étaient pas en rémission à 6 semaines, le pourcentage des patients en rémission à la fin de la phase de prolongation était significativement plus élevé sous olanzapine (68,3 %) que sous halopéridol (41,0 %) ($p = 0,014$).
- Les symptômes maniaques continuaient de s'améliorer sous olanzapine, de façon statistiquement significative.
- L'olanzapine était statistiquement plus efficace que l'halopéridol chez les patients non psychotiques (le taux de rémission en phase aiguë était de 56,7 % sous olanzapine [104 patients] et de 41,6 % sous halopéridol [89 patients]; $p = 0,043$).

(3) **Traitement d'association :** Cette étude comparait l'efficacité de l'olanzapine en association avec le valproate ou le lithium (traitement d'association, $n = 229$) à celle du valproate ou du lithium seuls (monothérapie, $n = 115$) dans des épisodes maniaques ou mixtes de trouble bipolaire, à partir du changement moyen, entre le début et la fin de l'étude (avec report des dernières données disponibles), du score total à l'échelle Y-MRS. Cette étude à double insu de 6 semaines était assortie d'une phase de prolongation à double insu avec nouvelle randomisation de 18 mois. Les principales constatations étaient les suivantes :

- L'olanzapine en association avec le valproate ou le lithium était statistiquement plus efficace que la monothérapie au valproate ou au lithium pour améliorer les symptômes maniaques (amélioration moyenne de 13,1 contre 9,1 points, respectivement) ($p = 0,003$).
- Le pourcentage de patients ayant répondu cliniquement au traitement était statistiquement plus élevé sous olanzapine en traitement d'association (67,7 %) que sous monothérapie au valproate ou au lithium (44,7 %, $p < 0,001$).
- Le pourcentage de patients en rémission clinique était statistiquement supérieur sous olanzapine en traitement d'association (78,6 %) que sous monothérapie au valproate ou au lithium (65,8 %, $p = 0,012$).
- Le délai de rémission différait également de manière statistiquement significative ($p = 0,002$). Le délai de rémission médian était estimé à 14 jours sous olanzapine en traitement d'association et à 22 jours sous monothérapie au valproate ou au lithium.

Traitement d'entretien du trouble bipolaire :

L'efficacité de l'olanzapine par voie orale en monothérapie, dans le traitement d'entretien du trouble bipolaire chez les patients ayant répondu à l'olanzapine durant le traitement d'un épisode aigu maniaque ou mixte, a été démontrée dans 2 essais cliniques contrôlés de 1 an portant sur le délai de rechute : un essai contrôlé par placebo et un essai contrôlé par substance active (lithium en monothérapie).

Tous les patients enrôlés dans ces essais avaient reçu un diagnostic de trouble bipolaire 1 et présenté un épisode aigu maniaque ou mixte (avec ou sans psychose) tels que définis par le DSM-IV.

Dans les deux études : les patients devaient remplir des critères prédéfinis de réponse (score total Y-MRS ≤ 12 et score total HAMD-21 ≤ 8) durant la phase ouverte de traitement par olanzapine (olanzapine ou lithium dans l'étude contrôlée par substance active) pour être admissibles à la randomisation de la phase de prolongation à double insu, dans le but d'observer le délai de rechute (critères de rechute prédéfinis). La posologie était flexible (5-20 mg/jour pour l'olanzapine; posologie produisant une lithémie entre 0,6-1,2 mEq/l pour le lithium).

Le critère de sortie était la rechute de symptômes de trouble bipolaire, sous forme de manie ou de dépression. On définissait la rechute maniaque comme un score total Y-MRS ≥ 15 , et la rechute dépressive comme un score total HAMD-21 ≥ 15 ; dans l'étude contrôlée par placebo seulement, la définition incluait également une hospitalisation pour manie ou dépression. Par conséquent, le paramètre d'efficacité principal était le délai de rechute (ainsi que la fréquence de rechute) de trouble bipolaire, à partir de l'analyse de courbes de délai de rechute Kaplan-Meier.

1) Essai contrôlé par placebo :

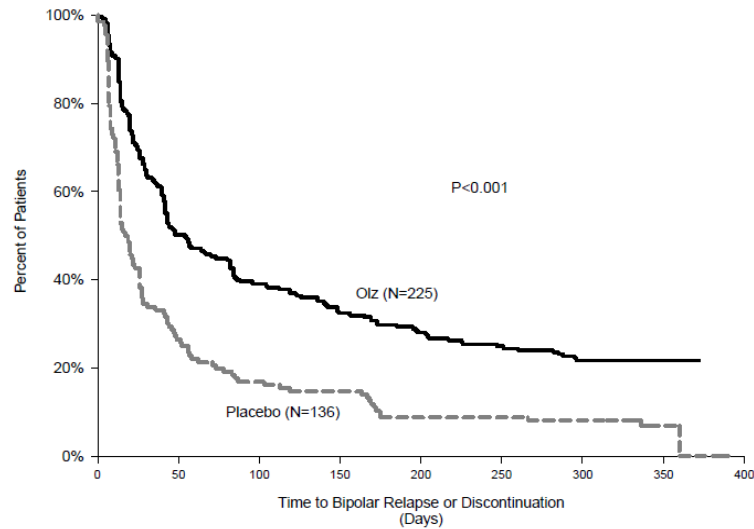
L'étude comparait l'olanzapine au placebo dans le traitement d'entretien d'épisodes maniaques ou mixtes de trouble bipolaire, pour évaluer le délai de rechute (et la fréquence des rechutes) du trouble bipolaire à partir de l'analyse de courbes de survie. Dans cette étude, 361 patients ayant rempli les critères de réponse durant 16 jours en moyenne ont été affectés au hasard à recevoir soit de l'olanzapine à la même dose (n = 225) ou un placebo (n = 136) afin d'évaluer les rechutes durant un an.

Les principales constatations étaient les suivantes :

- La figure 1 montre les courbes de délai de rechute sur un an, pour tous les abandons de traitement de l'étude dans chaque volet au fil du temps, que l'abandon ait été motivé par la rechute, par des réactions indésirables ou par toute autre raison. Le pourcentage des patients demeurant dans l'étude (c'est-à-dire sans rechute ni abandon) est indiqué à 3, 6, 9 et 12 mois; à la fin de l'étude, ce pourcentage était de 24 % (n = 53) sous olanzapine et de 10 % (n = 13) sous placebo. Le moment où 50 % des patients d'un volet donné s'étaient retirés quelle qu'en soit la raison était le 59^e jour sous olanzapine et le 23^e jour sous placebo.
- La figure 2 montre le délai de rechute, sur un an, spécifiquement pour le critère de sortie de rechute de trouble bipolaire (à savoir : les patients dont l'abandon était motivé par une autre cause étaient exclus des numérateurs et dénominateurs). L'olanzapine était supérieure au placebo quant à l'incidence de rechute (46,7 % c. 80,1 %) et quant au délai

de rechute médian (174 jours c. 22 jours). Il faut noter que l'incidence élevée de rechute dans le volet placebo n'est pas étonnante compte tenu de la courte durée de la réponse au traitement avant randomisation.

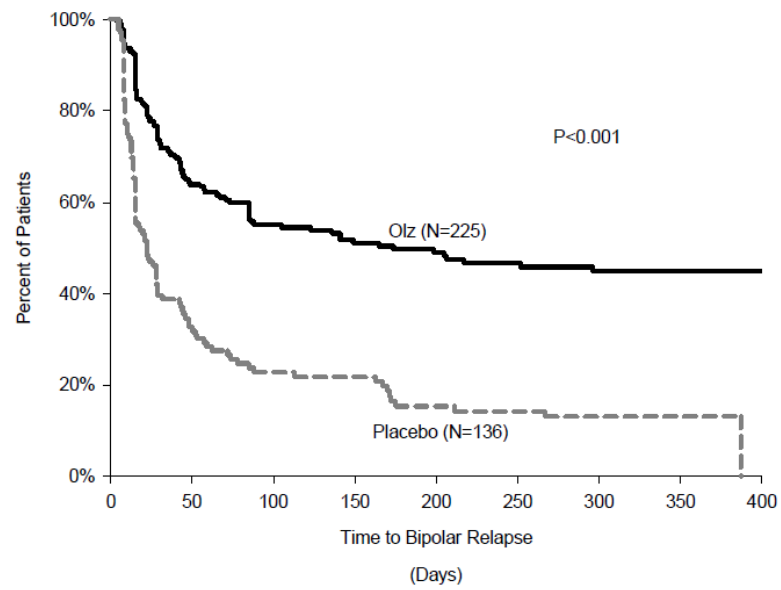
- Les figures 2a et 2b montrent les courbes de délai de rechute pour la manie et la dépression, respectivement. L'olanzapine montrait un avantage statistiquement significatif par rapport au placebo tant dans la manie que dans la dépression, mais l'avantage dans la manie était plus marqué.



Pourcentage de patients

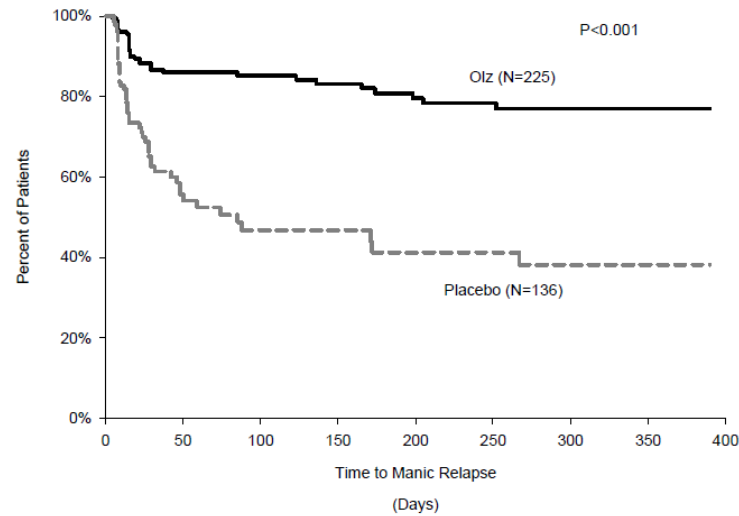
Délai de réapparition du trouble bipolaire ou de retrait de l'essai (jours)

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



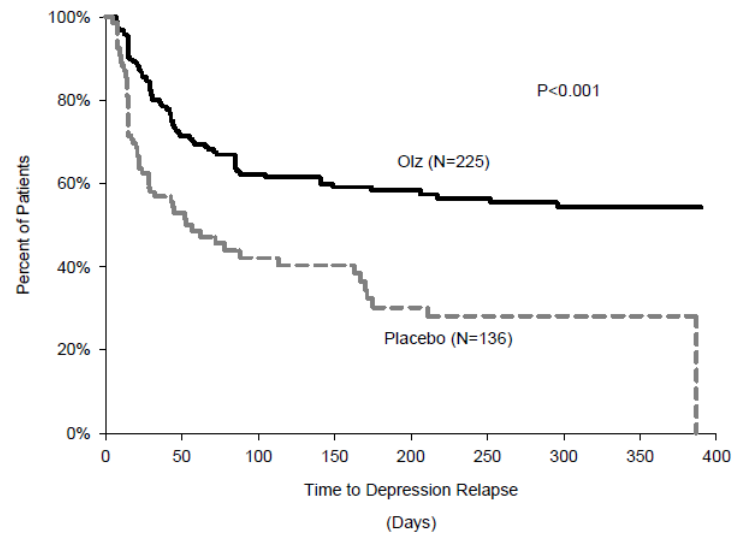
Pourcentage de patients
Délai de réapparition du trouble bipolaire (jours)

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



Pourcentage de patients
Délai de réapparition de la manie (jours)

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



Pourcentage de patients
Délai de réapparition de la dépression (jours)

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

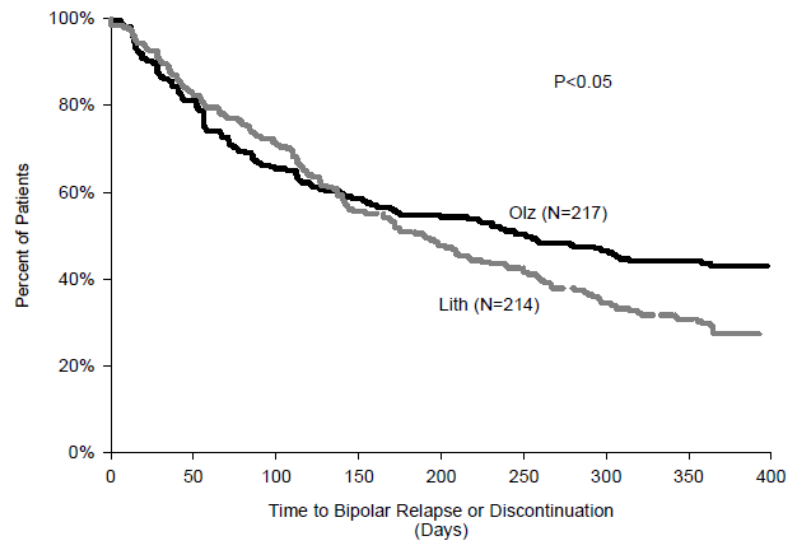
2) Étude contrôlée par substance active :

Cette étude de non-infériorité comparait l'olanzapine au lithium dans le traitement d'entretien d'épisodes maniaques ou mixtes de trouble bipolaire, en évaluant l'incidence de rechute de

trouble bipolaire et le délai de rechute (par analyse de courbes de survie). Dans cette étude, 543 patients ayant rempli les critères de réponse au traitement durant 20 jours en moyenne étaient ensuite affectés au hasard à recevoir soit de l'olanzapine plus un placebo ($n = 217$) ou du lithium plus un placebo ($n = 214$) durant un an, afin d'évaluer le délai de rechute. Le premier mois de la phase à double insu servait à diminuer progressivement la dose de lithium. Cette étude utilisait une marge de non-infériorité de $\pm 20\%$ par rapport à l'efficacité dans la population de référence.

Les principales constatations étaient les suivantes :

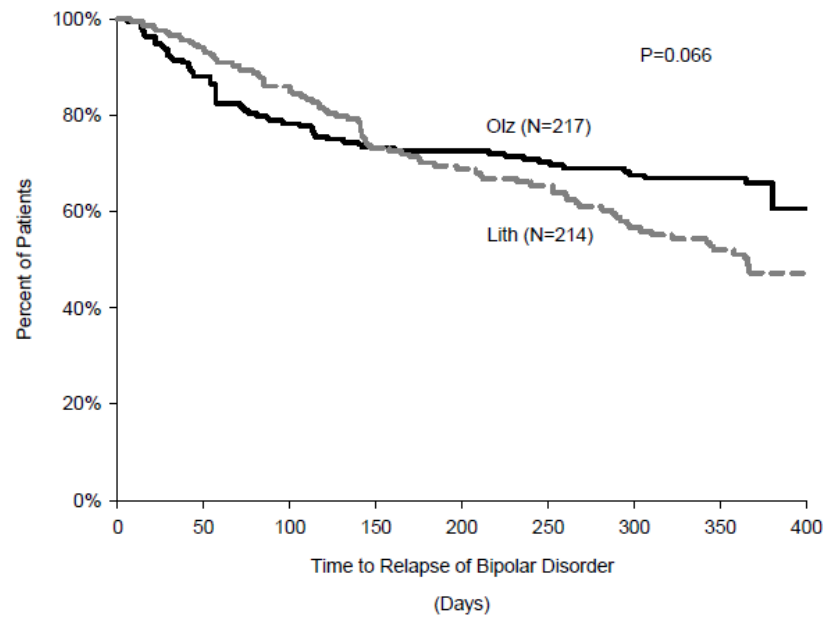
- La figure 3 montre les courbes de délai de rechute sur un an (total des abandons) dans chaque volet de l'étude au fil du temps, que l'abandon ait été motivé par une rechute, par des réactions indésirables ou par toute autre raison. Le pourcentage des patients demeurant dans l'étude (c'est-à-dire sans rechute ni abandon pour autre cause) est indiqué à 3, 6, 9 et 12 mois; à la fin de l'étude, ce pourcentage était de 42 % ($n = 94$) sous olanzapine et de 28 % ($n = 61$) sous lithium. Le moment où 50 % des patients d'un volet donné avait abandonné quelle qu'en soit la raison était le 255^e jour sous olanzapine et le 192^e jour sous lithium.
- La figure 4 montre le délai de rechute, sur un an, spécifiquement pour le critère de sortie de rechute de trouble bipolaire (à savoir : les patients dont l'abandon était motivé par une autre cause étaient exclus des numérateurs et dénominateurs). L'olanzapine était non inférieure au lithium quant à l'incidence de rechute (30,0 % c. 38,8 %) et quant au délai de rechute pour 25 % des patients (122 jours c. 143 jours).
- La figure 4 montre que durant les 5 premiers mois de l'année environ, le taux de rechute était plus élevé sous olanzapine; par la suite, le taux de rechute augmentait sous lithium alors que la courbe des rechutes sous olanzapine s'aplatissait.
- Les figures 4a et 4b montrent les courbes de délai de rechute pour la manie et la dépression, respectivement. L'olanzapine montrait un avantage statistiquement significatif par rapport au lithium quant au taux de rechute de manie, et était non inférieure au lithium quant au taux de rechute de dépression.



Pourcentage de patients

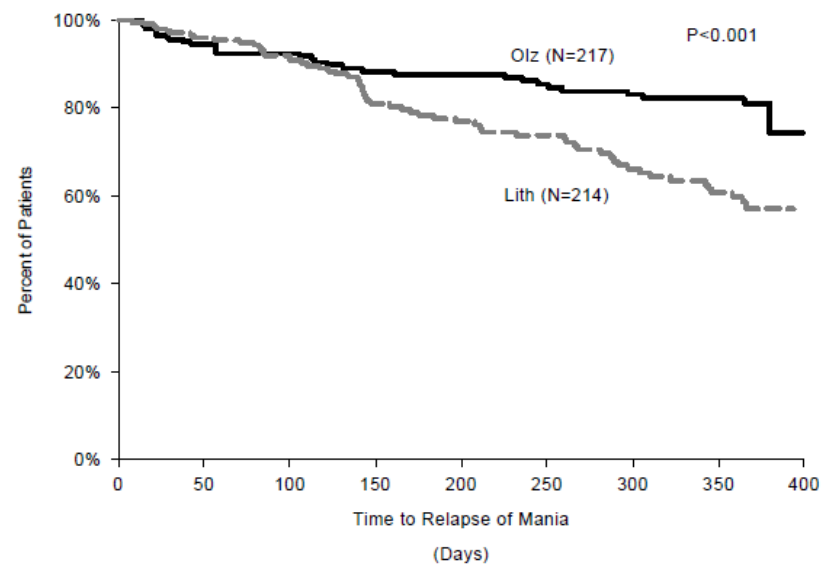
Délai de réapparition du trouble bipolaire ou de retrait de l'essai (jours)

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



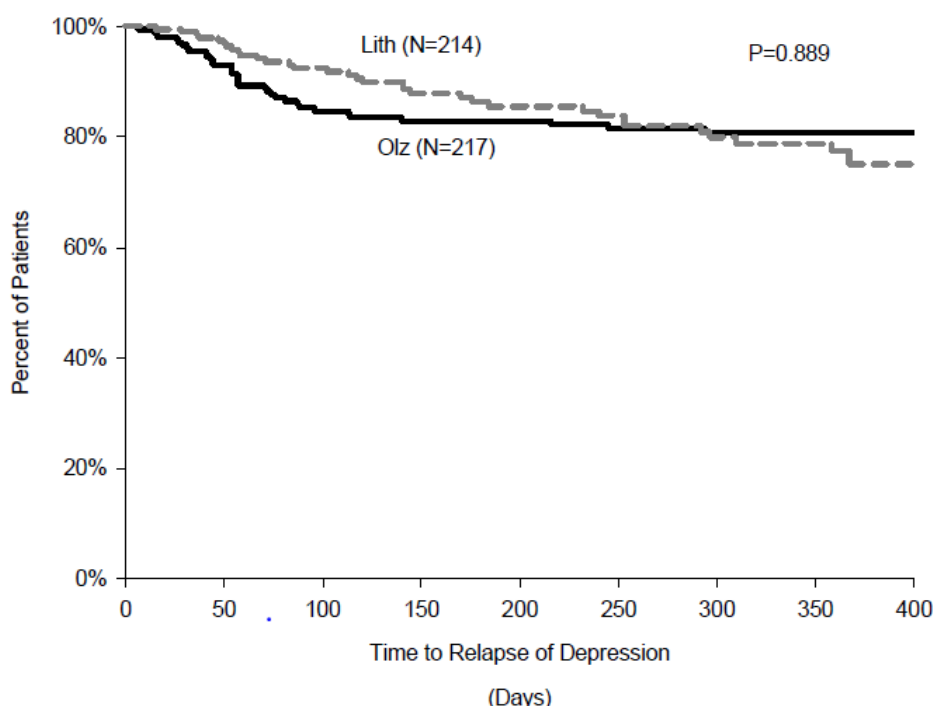
Pourcentage de patients
 Délai de réapparition du trouble bipolaire (jours)

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



Pourcentage de patients
Délai de réapparition de la manie (jours)

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



Pourcentage de patients
Délai de réapparition de la dépression (jours)

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

Sommaire des essais cliniques sur le trouble bipolaire

Manie : L'olanzapine était plus efficace que le placebo et le divalproex, et aussi efficace que l'halopéridol pour améliorer l'ensemble des symptômes de manie chez les patients en phase aiguë de trouble bipolaire I de toute nature : épisode maniaque ou mixte, avec ou sans psychose, avec ou sans antécédent de cycle rapide. Le délai d'action de l'olanzapine est bref (estimé à partir du délai médian de la rémission évalué par analyse Kaplan-Meier) par comparaison avec celui du divalproex, et aussi court que celui de l'halopéridol. De plus, l'addition d'olanzapine améliorait les patients ne répondant pas au lithium ou au valproate. L'olanzapine n'était associée ni à l'induction ni à l'aggravation de la dépression.

Traitement d'entretien : Deux études contrôlées de un an confirment l'utilité de l'olanzapine en monothérapie pour le traitement d'entretien chez les patients ayant répondu à l'olanzapine lors du traitement d'un épisode maniaque ou mixte. À partir de l'analyse de courbes de survie de Kaplan-Meier de 1 an, l'olanzapine était supérieure au placebo et non inférieure au lithium quant au délai de rechute et à l'incidence de rechute de trouble bipolaire sur un an.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie :

Affinité de liaison avec divers récepteurs in vitro :

Le tableau 16 résume les affinités de liaison de l'olanzapine, par comparaison avec la clozapine et l'halopéridol. Le profil de liaison de l'olanzapine présente des similitudes avec celui de la clozapine, bien que l'olanzapine présente une affinité plus marquée pour les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂, et moins marquée pour les récepteurs α_2 . Quant aux divers sous-types de récepteurs 5-HT, les deux médicaments montrent une affinité supérieure pour les sous-types 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. Le rapport des activités 5-HT_{2A} sur D₂ est légèrement moins élevé pour l'olanzapine que pour la clozapine, bien que l'olanzapine demeure environ deux fois plus active au niveau des récepteurs 5-HT_{2A} qu'au niveau des récepteurs D₂. Les deux médicaments ont également une affinité marquée pour les divers sous-types de récepteurs muscariniques, particulièrement le site m₁. Les données de constante d'affinité (K_i, en nM) sont résumées ci-dessous :

Tableau 16 : Constante d'affinité de l'olanzapine, de la clozapine et de l'halopéridol

Médicament	Dopaminergique D ₁	Dopaminergique D ₂	α_1	α_2	Histaminique H ₁
Olanzapine	31 ± 0,7	11 ± 2	19 ± 1	230 ± 40	7 ± 0,3
Clozapine	85 ± 0,7	125 ± 20	7 ± 4	8 ± 3	6 ± 2
Halopéridol	25 ± 7	1 ± 0,04	46 ± 6	360 ± 100	3630 ± 85

Médicament	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	1200 ± 170	980 ± 115	12 ± 3	8 ± 0,8	69
Halopéridol	7 930 ± 500	>10 000	6 950 ± 950	78 ± 22	3 085	>1 000

Médicament	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'avait aucune activité apparente au niveau des récepteurs GABA_A, des récepteurs de benzodiazépines et des récepteurs β . L'olanzapine interagit également avec les récepteurs dopaminergiques D₄ (K_i 27 nM).

Des études biochimiques *in vivo* ont été menées afin de confirmer les données de liaison et d'évaluer les conséquences fonctionnelles de l'interaction avec ces récepteurs.

Études neuroendocriniennes in vivo :

On a démontré que la concentration de corticostérone chez le rat pouvait augmenter sous l'effet de mécanismes liés aux récepteurs 5-HT et dopaminergiques. L'olanzapine inhibe l'augmentation du taux de corticostérone sous médiation des récepteurs 5-HT (induit par la

quipazine) ($DE_{50} = 0,57$ mg/kg) et dopaminergique D_2 (induit par le pergolide) ($DE_{50} = 2$ mg/kg). Ces résultats indiquent que l'olanzapine manifeste plus d'activité au récepteur 5-HT qu'au récepteur D_2 *in vivo*. Ces résultats sont compatibles avec les données des études comportementales qui montraient que l'olanzapine est un antagoniste préférentiel du récepteur 5-HT.

Pharmacologie comportementale *in vivo* :

Dans les études comportementales, l'olanzapine manifeste un profil pharmacologique étendu, tel que prévu à partir des données biochimiques.

L'olanzapine inhibe le comportement grimpant induit par l'apomorphine, avec une DE_{50} d'environ 5 mg/kg. On avait démontré précédemment que ce comportement grimpant nécessitait l'activation des récepteurs D_1 et D_2 . Ces résultats indiquent donc que l'olanzapine manifeste une activité antagoniste de la dopamine *in vivo*.

Une seconde étude, sur la souris, a évalué la capacité de l'olanzapine d'inhiber le tressautement de la tête induit par le 5-hydroxytryptophane (ou 5-HTP); ce test est probablement sous médiation 5-HT₂. L'olanzapine réduit le tressautement de la tête de manière proportionnelle à la dose, avec une DE_{50} d'environ 2 mg/kg. L'olanzapine inhibe préférentiellement le tressautement de la tête, par comparaison avec le comportement grimpant, ce qui indique que ce médicament manifeste plus d'activité sur le récepteur 5-HT que sur les récepteurs dopaminergiques *in vivo*. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés chez le rat, démontrant que l'olanzapine inhibe préférentiellement l'élévation du taux de corticostérone à médiation 5-HT par rapport à l'élévation à médiation dopaminergique (Moore *et al.* 1993).

Des doses d'olanzapine de 2,5 à 10 mg/kg produisaient une réduction significative du tremblement induit par l'oxotrémorine chez la souris, avec une DE_{50} de 3 mg/kg. Ces résultats montrent que l'olanzapine est dotée de propriétés anticholinergiques *in vivo* à dose également antagoniste des effets dopaminergiques.

L'inhibition d'un réflexe conditionné d'évitement est souvent utilisée comme test prédisant le potentiel antipsychotique d'un composé, alors que l'induction de catalepsie chez le rat est associée avec l'apparition de symptômes extrapyramidaux en clinique. Les DE_{50} de divers composés quant à l'inhibition du réflexe conditionné d'évitement et quant à l'induction de catalepsie sont inscrites au tableau 13.

Tableau 17 : Effets de l'olanzapine et de l'halopéridol sur le réflexe conditionné d'évitement et sur l'induction de catalepsie chez le rat à capuchon Lister

Médicament	Réflexe conditionné d'évitement (RCE)	Catalepsie (CAT)	Rapport
Olanzapine	5,6 (4,6-6,8)	23 (18,7-29)	4,1
Halopéridol	0,28 (0,24-0,33)	0,74 (0,6-0,9)	2,6

Note : les résultats sont exprimés en valeurs de DE_{50} (mg/kg), l'intervalle de confiance à 95 % suivant entre parenthèses. Le rapport inscrit est le suivant : ED_{50} CAT / ED_{50} RCE.

L'olanzapine induit la catalepsie, mais le phénomène se produit à doses plus élevées que celles nécessaires à l'inhibition du réflexe conditionné d'évitement.

Un certain nombre de rapports ont indiqué que la clozapine, antipsychotique « atypique », différerait des antipsychotiques « typiques » dans ses effets sur les comportements contrôlés par un programme de renforcement. Dans un test de conflit chez le rat ou le pigeon, l'olanzapine, la clozapine et le chlórdiazépoxide produisaient des changements caractéristiques des anxiolytiques, bien que l'effet de l'olanzapine et de la clozapine ait été plus léger que celui du chlórdiazépoxide. Les trois médicaments soit réduisaient, soit n'avaient aucun effet sur le taux de réponse élevé produit dans la composante récompense, alors qu'ils augmentaient le taux de réponse dans la phase de repos et surtout dans la phase de conflit. Ce type de profil était absent dans le cas de l'halopéridol, antipsychotique « typique », qui produisait une diminution de la réponse dans les trois composantes. Ces données confirment le profil « atypique » de l'olanzapine.

Électrophysiologie *in vivo* :

Les antipsychotiques « typiques » tels que l'halopéridol, diminuent la décharge spontanée des neurones dopaminergiques A9 et A10 dans le SNC, lors d'administration au long cours. On croit que les neurones A9 (système nigrostrié) sont liés aux perturbations motrices extrapyramidales, alors que les neurones A10 (système mésolimbique) ont été associés à l'effet antipsychotique de ces médicaments. L'olanzapine (à raison de 10-20 mg/kg par voie sous-cutanée durant 21 jours) réduisait significativement la décharge des neurones dopaminergiques A10, tandis que le nombre de neurones A9 spontanément actifs augmentait ou demeurait stable. Ces résultats, très similaires à ceux rapportés précédemment avec la clozapine, confirment le profil pharmacologique « atypique » de l'olanzapine.

Métabolisme chez l'humain et chez l'animal :

Chez les espèces animales utilisées dans les études de toxicologie (souris, rat et chien), l'olanzapine est métabolisée par hydroxylation aromatique (formant des dérivés phénoliques et/ou leurs dérivés glucuroconjugués), par alkyloxydation, par N-désalkylation et par N-oxydation.

Malgré les similitudes dans la biotransformation de l'olanzapine chez les animaux (souris, rat et chien) et chez l'humain (à savoir : la 2-alkyl hydroxylation, la N-désalkylation, et la N-oxydation), on note deux importantes différences. D'abord, chez l'humain, l'une des voies métaboliques importantes est une glucuronidation directe, produisant surtout un dérivé 10-N-glucuroconjugué et, à un degré moindre, un dérivé 4'-N-glucuroconjugué. Ces dérivés N-glucuroconjugués n'existent pas chez l'animal, sauf à l'état de traces dans l'urine de chien (dérivé 10-N-glucuroconjugué). Ensuite, on ne trouvait aucun dérivé résultant d'oxydation aromatique dans les liquides biologiques humains. Les singes ne semblaient pas non plus produire de dérivé 10-N-glucuroconjugué; ils semblaient similaires aux humains dans l'absence de formation de dérivés par oxydation de l'anneau benzène de l'olanzapine.

TOXICOLOGIE

Un grand nombre d'études de toxicité à court, moyen et long terme, ainsi que des études de reproduction, de toxicité génétique et d'oncogenèse ont été menées en appui aux essais cliniques sur l'olanzapine. Dans la plupart de ces études, l'olanzapine était administrée par voie orale à des rongeurs, à des lapins et à des singes, en suspension aqueuse contenant de 5 % à 10 % d'acacia, ainsi qu'à des chiens sous forme de médicament pur en capsules.

L'olanzapine produisait surtout, chez l'animal de laboratoire, des effets déprimeurs sur le SNC et des effets anticholinergiques, en relation avec les propriétés pharmacologiques du médicament. Lors d'administration de doses multiples, une tolérance aux effets déprimeurs sur le SNC apparaissait. On retrouvait systématiquement une diminution du gain de poids chez les souris sous 30 mg/kg/jour et chez le rat sous 4 mg/kg/jour. On retrouvait des effets hématologiques chez toutes les espèces étudiées sous doses multiples. Les rats sous 16 mg/kg présentaient une baisse du décompte des lymphocytes et des neutrophiles et une atrophie médullaire proportionnelle à la diminution du gain de poids corporel. Les souris sous 3 mg/kg/jour présentaient une leucopénie, principalement par lymphocytopénie, mais également par neutropénie. On voyait des cas de nécrose lymphoïde du thymus et de la rate chez la souris sous ≥ 10 mg/kg/jour. Des cas de neutropénie réversible (avec ou sans thrombocytopénie) et d'anémie se sont produits chez un petit nombre de chiens sous 8 ou 10 mg/kg/jour. Chez certains chiens présentant une neutropénie sous olanzapine, la moelle osseuse présentait une diminution du nombre attendu de granulocytes en maturation; toutefois, le nombre des cellules souches et des cellules proliférantes était normal. Aucun effet hématologique de l'olanzapine n'a été constaté chez le chien sous 2 ou 5 mg/kg/jour.

Chez le rat, on observait des effets compatibles avec la prolactinémie accrue chez cette espèce, notamment une diminution du poids des ovaires et de l'utérus. Les changements histopathologiques constatés dans la morphologie de la glande mammaire et de l'épithélium vaginal, ainsi que la taille des follicules ovariens étaient également compatibles avec une prolactinémie accrue. Les perturbations tissulaires induites par la prolactine chez le rat régresaient après interruption du traitement. Aucune toxicité inattendue d'importance, non liée à l'activité pharmacologique de l'olanzapine, n'a été constatée au cours d'études d'une durée de 1 an chez le rat à raison de 4 mg/kg/jour, ou chez le chien à raison de 5 mg/kg/jour.

Lors d'une étude de cancérogenèse chez le rat, le seul néoplasme dont l'incidence augmentait sous traitement était le cancer mammaire chez les femelles sous 4 et 8 mg/kg/jour (la dose de départ, de 2,5 et 4 mg/kg/jour, avait été augmentée au jour 211). L'incidence globale des tumeurs mammaires n'était pas augmentée. Ce changement dans l'expression des tumeurs mammaires n'était pas inattendu; il était compatible avec la prolactinémie accrue chez les rongeurs. De même, par suite de l'augmentation de la prolactinémie, on constatait une augmentation de l'incidence globale des tumeurs mammaires chez les femelles sous 10-20 mg/kg/jour (la forte dose, initialement de 30 mg/kg/jour, avait été réduite à cause d'un taux de mortalité excessif). L'olanzapine ne présentait aucun effet mutagène ou tératogène. La performance d'accouplement était affectée chez le rat mâle sous 5 mg/kg/jour, mais cet effet était rapidement réversible à l'arrêt du traitement. Le cycle ovarien était affecté et les paramètres de reproduction perturbés chez le rat sous la forte dose de ≥ 1 mg/kg/jour. Aucun effet indésirable n'a été observé quant aux paramètres suivants : nombre de corps jaunes, d'implantations, viabilité fœtale, poids fœtal, taille de la portée, survie, croissance et développement des rejetons des parents ayant reçu jusqu'à 5 mg/kg/jour. On constatait une légère diminution du niveau d'activité dans les portées des femelles ayant reçu 0,25 mg/kg/jour, et des changements squelettiques indiquant un retard de croissance chez les rejetons des femelles ayant reçu 5 mg/kg/jour. Bien que le processus reproducteur chez les femelles, de l'accouplement à la fertilisation, n'ait pas été négativement affecté par le traitement, cela n'exclut pas une interférence possible de fortes doses d'olanzapine sur le maintien de la grossesse.

Les constatations des études de toxicologie confirment l'innocuité de l'olanzapine comme antipsychotique chez l'humain.

Études de toxicité à court terme :

La toxicité à court terme de l'olanzapine a été étudiée chez la souris, le rat, le chien et le singe. La dose létale médiane de chaque espèce figure au tableau 18 :

Tableau 18 : Sommaire des données de toxicité à court terme

Espèce	Voie	Dose létale médiane estimée (mg/kg/j)	
		Mâles	Femelles
Souris	Orale	211	208
Rat	Orale	174	177
Chien	Orale	Les deux sexes >100 mg/kg	
Singe	Nasogastrique	Les deux sexes >100 mg/kg	
Rat	Intrapéritonéale	112	107

Les signes de toxicité, chez les rongeurs, comprenaient hypoactivité, léthargie, faiblesse des membres, coma, tremblements, convulsions cloniques, sialorrhée, mauvaise hygiène, diminution du gain de poids corporel.

Le potentiel irritant d'une préparation à usage intramusculaire d'olanzapine en base aqueuse a été évalué dans une étude *in vitro* et deux études *in vivo* (chien et lapin). Le but de ces études était de préciser les effets au site d'injection. Dans l'ensemble, les tests indiquaient que les préparations d'olanzapine contenant 1,7 à 8,4 mg/ml dans un excipient d'acide tartrique/lactose pouvaient causer une irritation légère du muscle squelettique. Bien que le modèle *in vitro* ait suggéré un potentiel d'irritation modéré sous concentration élevée, les modèles *in vivo* indiquaient un potentiel d'irritation très léger ou minime.

Études de toxicité à moyen ou long terme, études de cancérogenèse et autres études

Études de toxicité à moyen terme :

Des études d'administration à moyen terme (jusqu'à trois mois) par voie orale ont été menées chez la souris, le rat et le chien.

Études de toxicité à long terme :

Des études d'administration à long terme (jusqu'à 1 an) par voie orale ont été menées chez le rat et le chien.

Études de cancérogenèse :

Le potentiel oncogène de l'olanzapine a été évalué dans des études sur le rat et la souris. On a mené des études de cancérogenèse sur des souris CD-1 et sur des rats Fischer 344. On administrait à des souris de l'olanzapine par voie orale à raison de 3, 10 ou 20 mg/kg durant 19 mois (mâles) ou 21 mois (femelles) dans une étude initiale, puis dans une étude subséquente à raison de 0,5, 2 ou 8 mg/kg durant 21 mois (mâles et femelles). Des 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) durant 24 mois. Ces doses représentent 2-70 fois la dose maximale quotidienne recommandée chez l'humain (souris) ou 0,9-28 fois la dose maximale quotidienne recommandée chez l'humain (rat). Une dose maximale tolérée a été obtenue chez la souris et le rat. On observait une mortalité accrue chez la souris sous 10 et 20 mg/kg, et on observait une diminution des lymphocytes et des neutrophiles circulants sous 0,5 mg/kg. Chez les souris femelles sous olanzapine, l'incidence de tumeurs mammaires était augmentée sous 2 mg/kg. Les rats femelles sous 4 ou 8 mg/kg

présentaient une augmentation d'incidence des tumeurs mammaires malignes, mais l'incidence globale des tumeurs mammaires était inchangée. On a démontré que les antipsychotiques, dont l'olanzapine, élèvent la prolactinémie à long terme chez les rongeurs. On avait constaté une augmentation de l'incidence de tumeurs mammaires chez les rongeurs, attribuée à l'augmentation de la prolactinémie, après administration à long terme d'autres antipsychotiques. Le rôle de la prolactine dans le cancer du sein chez l'humain *n'est pas* défini de façon concluante et, actuellement, aucune donnée épidémiologique ne fait état d'une augmentation du risque de cancer du sein chez l'humain sous antipsychotique.

Études de reproduction :

On a mené, par voie orale, des études de fertilité chez le rat mâle et femelle et des études de tératogénèse chez le rat et le lapin. L'administration d'olanzapine affectait la performance d'accouplement, par effet sédatif sur les rats mâles ayant reçu des doses supérieures à 18 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, mais cet effet disparaissait rapidement après arrêt du traitement. Le cycle ovarien était affecté et les paramètres de reproduction perturbés chez le rat à dose plus de 4 fois supérieure à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain. Aucun effet indésirable n'a été observé quant aux paramètres suivants : nombre de corps jaunes, d'implantations, viabilité fœtale, poids fœtal, taille de la portée, survie, croissance et développement des rejetons des parents ayant reçu jusqu'à 18 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain. Bien que le processus reproducteur chez les femelles, de l'accouplement à la fertilisation, n'ait pas été négativement affecté par le traitement, cela n'exclut pas une interférence possible de fortes doses d'olanzapine sur le maintien de la grossesse. Les études de reproduction, réalisées chez le rat et le lapin à doses d'olanzapine de 3, 5 et 7 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain (20 mg), respectivement, n'ont révélé aucune évidence d'effet nocif pour les fœtus. On constatait, sous forte dose (chez le rat sous 14 et 63 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain et, chez le lapin, sous 28 et 105 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain), de la toxicité maternelle, de la toxicité développementale (retard de croissance fœtale, retard léger de l'ossification à la naissance) et une augmentation du nombre de rejetons non viables. Toutefois, on ne constatait aucune augmentation du taux de malformations fœtales. On rapportait des cas de diminution transitoire de l'activité des nouveau-nés à toutes les doses; toutefois, on ne constatait aucun effet sur le poids corporel, la croissance, l'accouplement, la fertilité ou les naissances vivantes dans les animaux de la deuxième génération. L'olanzapine franchit la barrière placentaire chez le rat. On a également détecté l'olanzapine dans le lait des rates, à concentration trois fois plus élevée que dans le plasma.

Études de mutagenèse :

L'olanzapine n'était ni mutagène ni clastogène dans un ensemble complet de tests classiques incluant des tests de mutation bactérienne et des tests sur mammifères *in vitro* et *in vivo*. Dans chacun des tests, des témoins positifs étaient utilisés afin de vérifier la sensibilité des systèmes.

Paramètres hématologiques :

Au cours des études animales sur l'olanzapine, les principales constatations hématologiques étaient des phénomènes réversibles de type cytopénie périphérique chez des chiens sous forte dose d'olanzapine (24-30 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain), une diminution proportionnelle à la dose des lymphocytes et des neutrophiles chez la souris et une lymphopénie secondaire à un état nutritionnel déficient chez le rat. Quelques chiens ayant reçu 24-30 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain ont présenté une neutropénie réversible ou une anémie hémolytique réversible, après 1-10 mois de traitement.

Dans chaque espèce, les effets sur les paramètres hématologiques impliquaient les cellules circulantes; on n'a constaté aucune cytotoxicité sur la moelle osseuse, quelle que soit l'espèce.