



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

11 avril 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 6 juin 2007 (JO du 12 mai 2009).

**ZYPREXA 5 mg, comprimé enrobé**

**B/28 (CIP : 342 377-0)**

**ZYPREXA 7,5 mg, comprimé enrobé**

**B/28 (CIP : 355 371-6), B/56 (CIP : 342 378-7)**

**ZYPREXA 10 mg, comprimé enrobé**

**B/28 CIP : 342 380-1)**

**ZYPREXA VELOTAB 5 mg, comprimé orodispersible**

**B/28 (CIP : 354 542-1)**

**ZYPREXA VELOTAB 10 mg, comprimé orodispersible**

**B/28 (CIP : 354 543-8)**

**Laboratoire LILLY France**

olanzapine

Code ATC : N05AH03 (antipsychotiques)

Liste I

Dates des AMM initiales :

ZYPREXA 5mg, 7,5 mg, 10 mg, comprimés enrobés : 27/09/1996

ZYPREXA VELOTAB 5 mg, 10 mg, comprimés orodispersibles : 03/02/2000

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

Adultes

« L'olanzapine est indiquée dans le traitement de la schizophrénie.

Chez les patients ayant initialement répondu au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours.

L'olanzapine est indiquée dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères.

L'olanzapine est indiquée dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque. »

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

Posologie : cf. R.C.P.

Données d'utilisation :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2011), il a été observé 571 000 prescriptions de ZYPREXA et 51 000 prescriptions de ZYPREXA VELOTAB.

Analyse des données disponibles :

Données d'efficacité

**a) Dans l'indication schizophrénie**

La Commission de la transparence a réévalué les antipsychotiques de seconde génération par voie orale dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte. Les données prises en compte dans le cadre de cette réévaluation sont présentées dans l'avis du 30 novembre 2011.

**b) Dans l'indication épisodes maniaques modérés à sévères**

Une méta-analyse des études randomisées comparant différentes spécialités dans le traitement des épisodes maniaques a été publiée en 2011<sup>1</sup>. Soixante-huit études randomisées, contrôlées, double aveugle ont été incluses (16 073 patients). Au total, 17 études comparaient l'olanzapine au placebo ou à un comparateur actif. Les principaux résultats ont été les suivants :

- L'olanzapine de même que 8 autres traitements (halopéridol, rispéridone, lithium, quétiapine, aripiprazole, carbamazépine, asénapine, valproate) a été plus efficace que le placebo sur la diminution des symptômes maniaques. Trois molécules ont été comparables au placebo : la gabapentine, la lamotrigine, et la topiramate ;
- L'olanzapine et la rispéridone ont eu un profil d'efficacité comparable et étaient plus efficaces que le divalproate de sodium, la ziprasidone, la lamotrigine, le topiramate, et la gabapentine ;
- L'olanzapine, la rispéridone, et la quétiapine ont été associés à moins d'arrêts prématurés que le lithium, la lamotrigine, le placebo, le topiramate, et la gabapentine.

Les auteurs concluent que les antipsychotiques ont été plus efficaces que les stabilisateurs de l'humeur. Selon eux, la rispéridone, l'olanzapine et l'halopéridol devraient être considérées parmi les meilleures options de traitement des épisodes maniaques.

Les recommandations de prise en charge des troubles bipolaires ne modifient pas la place de l'olanzapine qui reste une option thérapeutique dans le traitement des épisodes maniaques<sup>2,3,4,5,6</sup>.

---

<sup>1</sup> Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2011 Aug 16.

<sup>2</sup> Llorca et al. Recommandations formalisées d'experts. L'Encéphale (2010) Supplément 4, S86–S102

<sup>3</sup> Haute Autorité de Santé. Troubles bipolaires. Guide - Affection de longue durée. HAS ; 2009.

<sup>4</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Nice clinical guideline 38; June 2006.

<sup>5</sup> Grunze et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the treatment of acute mania. World J Biol Psychiatry 2009;10:85-116.

<sup>6</sup> Yatham et al. Bipolar Disorders 2009; 11: 225–255

**c) Dans l'indication prévention des récurrences bipolaires chez les patients ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque**

Une méta-analyse Cochrane des études randomisées comparant l'olanzapine au placebo ou à un traitement actif dans la prévention des récurrences d'épisodes thymiques a été publiée en 2009<sup>7</sup>. Cinq études ont été incluses (4 réalisées par Eli Lilly). Les principaux résultats ont été les suivants :

- L'olanzapine en monothérapie a été supérieure au placebo sur la prévention des épisodes thymiques et la prévention des épisodes maniaques (1 étude ; n=361 ; épisodes thymiques : RR = 0,58 IC 95 % [0,49 ; 0,69] ; épisodes maniaques : RR = 0,37 IC 95 % [0,24 ; 0,57]). L'olanzapine en monothérapie a été comparable au placebo sur la prévention des épisodes mixtes (p = 0,10) ou des épisodes dépressifs (p = 0,08) ;
- L'olanzapine associée au lithium ou au divalproate de sodium a été comparable au placebo sur la prévention des épisodes thymiques (p = 0,84), des épisodes maniaques (p = 0,41) ou dépressifs (p = 0,17) ;
- L'olanzapine a été comparable au lithium et au valproate sur la prévention des épisodes thymiques. L'olanzapine a été supérieure au lithium sur la prévention des épisodes maniaques (1 étude ; n=361 ; RR = 0,59 ; IC 95 % [0,39 ; 0,89]) ou mixtes (RR = 0,10, IC 95 % [0,01 ; 0,76]) ;
- L'olanzapine en monothérapie ou en association a été associée à une prise de poids plus importante que le placebo (1 étude ; n = 361 ; différence moyenne = 3,00 kg ; IC 95 % [2,00 ; 4,00]).

Les auteurs concluent que malgré des données limitées, les résultats sont positifs concernant l'efficacité de l'olanzapine sur la prévention des épisodes thymiques chez les patients ayant précédemment répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque ou mixte ou pour lesquels la réponse au lithium ou au valproate n'était pas satisfaisante. Ils considèrent cependant que le niveau de preuve est supérieur avec le lithium dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire.

Les recommandations de prise en charge des troubles bipolaires ne modifient pas la place de l'olanzapine qui reste une option thérapeutique en prévention des récurrences chez les patients ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque<sup>2,3,4,6,8</sup>.

Données de tolérance

Le RCP des spécialités à base d'olanzapine a fait l'objet des mises à jour suivantes (rectificatifs du 20/10/2011 et du 24/11/2011 - cf. tableau en annexe) :

- Ajout de recommandations concernant le suivi métabolique,
- Actualisation concernant la fréquence des atteintes thromboemboliques (effet indésirable peu fréquent  $\geq 0,1$  %, < 1 %),
- Actualisation du paragraphe fécondité, grossesse et allaitement.
- Ajout du syndrome de sevrage médicamenteux néonatal à la liste des effets indésirables (effet classe).

<sup>7</sup> Cipriani A et al. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews.(1):CD004367, 2009.

<sup>8</sup> World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: Maintenance treatment. The World Journal of Biological Psychiatry 5: 120-135

Réévaluation du service médical rendu :

**a) Dans l'indication schizophrénie (cf. conclusions de la Commission de la transparence du 30 novembre 2011)**

La schizophrénie est caractérisée par la présence d'un ensemble de signes et symptômes dits positifs (idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique) ou négatifs (émoussement affectif, alogie, perte de volonté) associés à un net dysfonctionnement social ou des activités.

L'évolution de la schizophrénie est variable, certains patients ayant des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent affectés de façon chronique. Certains patients semblent avoir une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère.

L'olanzapine sous forme orale est un traitement à visée symptomatique des épisodes aigus et à visée préventive des récives à long terme.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans le traitement de la schizophrénie est important.

Les alternatives sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement de la schizophrénie. Qu'ils soient de première ou de seconde génération, les antipsychotiques constituent une classe hétérogène de médicaments en termes d'efficacité et de tolérance. A la lumière des publications récentes, il apparaît qu'aucune donnée ne permet de privilégier un antipsychotique plutôt qu'un autre. Le choix thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie est un choix multifactoriel et multidisciplinaire. Il repose notamment sur les traitements antipsychotiques reçus antérieurement, les comorbidités du patient, les profils de tolérance des antipsychotiques et les préférences du patient.

Le service médical rendu de ZYPREXA et ZYPREXA VELOTAB dans le traitement de la schizophrénie **reste important**.

**b) Dans l'indication épisodes maniaques modérés à sévères**

Les troubles bipolaires sont caractérisés par une propension à présenter des variations marquées de l'humeur de manière récurrente. Le trouble bipolaire de type I est essentiellement caractérisé par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou épisodes mixtes. Le trouble bipolaire entraîne pour le patient une vulnérabilité chronique en raison des oscillations de l'humeur plus ou moins permanentes, et nécessite une prise en charge à vie. Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.

L'olanzapine sous forme orale en monothérapie ou en association à un thymorégulateur est un traitement symptomatique des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important. Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu de ZYPREXA et ZYPREXA VELOTAB dans cette indication **reste important**.

**c) Dans l'indication prévention des récurrences bipolaires chez les patients ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque**

L'olanzapine sous forme orale en monothérapie ou en association à un thymorégulateur est un traitement à visée préventive des récurrences thymiques chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu de ZYPREXA et ZYPREXA VELOTAB dans cette indication **reste important**.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

1 Annexe : tableau comparatif des RCP  
2

Décision EMEA	Modification	Ancien Résumé des Caractéristiques du Produit	Nouveau Résumé des Caractéristiques du Produit
<p><b>Décisions de Commission du 20/10/2011 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ EMEA/H/C/115/WS/182 : ZYPREXA</li> <li>➤ EMEA/H/C/287/WS/182: ZYPREXA VELOTAB</li> </ul>	<p>Ajout concernant le risque de réactions indésirables chez les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse</p>	<p><b>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</b> <u>Grossesse</u></p> <p>Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée chez la femme enceinte. Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'olanzapine. Cependant, l'expérience chez la femme étant limitée, l'olanzapine ne doit être administrée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques fœtaux potentiels.</p> <p>De très rares cas de tremblements, hypertonie, léthargie et somnolence ont été spontanément rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées par l'olanzapine durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Dans une étude chez des femmes volontaires qui allaitaient, l'olanzapine a été retrouvée dans le lait maternel. L'exposition moyenne des nouveau-nés à l'état d'équilibre (en mg/kg) a été estimée à environ 1,8 % de la dose d'olanzapine reçue par la mère (en mg/kg). L'allaitement maternel est donc déconseillé aux patientes en cours de traitement par olanzapine.</p> <p><b>4.8 Effets indésirables</b> <u>Adultes</u></p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 1 % des patients) au cours des essais cliniques ont été : somnolence, prise de poids, éosinophilie, augmentation des taux de prolactine, de cholestérol, de la glycémie et de la triglycémie (voir rubrique 4.4), glucosurie,</p>	<p><b>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</b> <u>Grossesse</u></p> <p>Aucune étude contrôlée spécifique n'a été réalisée chez la femme enceinte. Les patientes doivent être averties de la nécessité d'informer leur médecin de toute grossesse ou désir de grossesse au cours du traitement par l'olanzapine. Cependant, l'expérience chez la femme étant limitée, l'olanzapine ne doit être administrée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques fœtaux potentiels.</p> <p><del>De très rares cas de tremblements, hypertonie, léthargie et somnolence ont été spontanément rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées par l'olanzapine durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.</del></p> <p>Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont olanzapine) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveaux-nés doivent être étroitement surveillés.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Dans une étude chez des femmes volontaires qui allaitaient, l'olanzapine a été retrouvée dans le lait maternel. L'exposition moyenne des nouveau-nés à l'état d'équilibre (en mg/kg) a été estimée à environ 1,8 % de la dose d'olanzapine reçue par la mère (en mg/kg). L'allaitement maternel est donc déconseillé aux patientes en cours de traitement par olanzapine.</p>

		<p>augmentation de l'appétit, sensation vertigineuse, akathisie, parkinsonisme (voir rubrique 4.4), dyskinésie, hypotension orthostatique, effets anticholinergiques, élévations transitoires asymptomatiques des aminotransférases (voir rubrique 4.4), rash, asthénie, fatigue et œdème.</p> <p>La liste des effets indésirables présentés dans le tableau suivant a été établie à partir du recueil des événements indésirables et des examens de laboratoire issus de la notification spontanée et des essais cliniques. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.</p> <p>Les catégories de fréquence sont définies ainsi : Très fréquent (<math>\geq 10\%</math>), fréquent (<math>\geq 1\%</math>, <math>&lt; 10\%</math>), peu fréquent (<math>\geq 0,1\%</math>, <math>&lt; 1\%</math>), rare (<math>\geq 0,01\%</math>, <math>&lt; 0,1\%</math>), très rare (<math>&lt; 0,01\%</math>), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p>	<p><b>4.8 Effets indésirables</b></p> <p><u>Adultes</u></p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (<math>\geq 1\%</math> des patients) au cours des essais cliniques ont été : somnolence, prise de poids, éosinophilie, augmentation des taux de prolactine, de cholestérol, de la glycémie et de la triglycémie (voir rubrique 4.4), glucosurie, augmentation de l'appétit, sensation vertigineuse, akathisie, parkinsonisme (voir rubrique 4.4), dyskinésie, hypotension orthostatique, effets anticholinergiques, élévations transitoires asymptomatiques des aminotransférases (voir rubrique 4.4), rash, asthénie, fatigue et œdème.</p> <p>La liste des effets indésirables présentés dans le tableau suivant a été établie à partir du recueil des événements indésirables et des examens de laboratoire issus de la notification spontanée et des essais cliniques. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.</p> <p>Les catégories de fréquence sont définies ainsi : Très fréquent (<math>\geq 10\%</math>), fréquent (<math>\geq 1\%</math>, <math>&lt; 10\%</math>), peu fréquent (<math>\geq 0,1\%</math>, <math>&lt; 1\%</math>), rare (<math>\geq 0,01\%</math>, <math>&lt; 0,1\%</math>), très rare (<math>&lt; 0,01\%</math>), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <table border="1" data-bbox="1327 982 1986 1255"> <thead> <tr> <th>Très fréquent</th> <th>Fréquent</th> <th>Peu fréquent</th> <th>Fréquence indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[...]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6)</td> </tr> <tr> <td>[...]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	[...]				<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>							Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6)	[...]			
Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée																				
[...]																							
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>																							
			Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6)																				
[...]																							

<p><b>Décisions de Commission du 24/11/2011</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>EMA/H/C/115/WS/127</b> : ZYPREXA</li> <li>➤ <b>EMA/H/C/287/WS/127</b>: ZYPREXA VELOTAB</li> </ul>	<p>Ajout de recommandations sur le suivi métabolique</p> <p>Mise à jour de la fréquence des atteintes thromboemboliques veineuses</p>	<p><b>4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b> [...]</p> <p><u>Hyperglycémie et diabète</u></p> <p>De rares cas d'hyperglycémie et/ou de survenue ou exacerbation d'un diabète, associés parfois à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une prise de poids antérieure, qui pourrait être un facteur prédisposant, a été rapportée. Une surveillance clinique appropriée est souhaitable conformément aux recommandations en vigueur sur les antipsychotiques. Les patients traités par antipsychotiques, incluant ZYPREXA, doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'une hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) et les patients ayant un diabète de type II ou des facteurs de risque de diabète de type II doivent être suivis régulièrement pour surveiller la détérioration du contrôle de la glycémie. Le poids doit être surveillé régulièrement.</p> <p><u>Anomalies lipidiques</u></p> <p>Des anomalies lipidiques ont été observées chez des patients traités par l'olanzapine au cours d'essais cliniques versus placebo (voir rubrique 4.8). Les modifications lipidiques doivent être prises en charge de façon appropriée au plan clinique, notamment chez les patients présentant des troubles lipidiques et chez les patients ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement de troubles lipidiques. Le bilan lipidique des patients traités par antipsychotiques, incluant ZYPREXA, doit être surveillé régulièrement conformément aux recommandations en vigueur sur les antipsychotiques.</p>	<p><b>4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi</b> [...]</p> <p><u>Hyperglycémie et diabète</u></p> <p>De rares cas d'hyperglycémie et/ou de survenue ou exacerbation d'un diabète, associés parfois à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une prise de poids antérieure, qui pourrait être un facteur prédisposant, a été rapportée. Une surveillance clinique appropriée est souhaitable conformément aux recommandations en vigueur sur les antipsychotiques, <b>par exemple mesurer la glycémie au début du traitement par olanzapine, 12 semaines après l'instauration du traitement puis tous les ans.</b> Les patients traités par antipsychotiques, incluant ZYPREXA, doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'une hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) et les patients ayant un diabète de type II ou des facteurs de risque de diabète de type II doivent être suivis régulièrement pour surveiller la détérioration du contrôle de la glycémie. Le poids doit être surveillé régulièrement, <b>par exemple au début du traitement, 4, 8 et 12 semaines après l'instauration du traitement par olanzapine puis tous les 3 mois.</b></p> <p><u>Anomalies lipidiques</u></p> <p>Des anomalies lipidiques ont été observées chez des patients traités par l'olanzapine au cours d'essais cliniques versus placebo (voir rubrique 4.8). Les modifications lipidiques doivent être prises en charge de façon appropriée au plan clinique, notamment chez les patients présentant des troubles lipidiques et chez les patients ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement de troubles lipidiques. Le bilan lipidique des patients traités par antipsychotiques, incluant ZYPREXA, doit être surveillé régulièrement conformément aux recommandations en vigueur sur les antipsychotiques, <b>par exemple au début du traitement, 12 semaines après l'instauration du traitement par olanzapine puis tous les 5 ans.</b></p>
---	---	--	---



		<p>[...]  <u>Atteintes thrombo-emboliques</u>  Des atteintes thrombo-emboliques veineuses ont été très rarement rapportées avec l'olanzapine (&lt;0,01 %). Il n'a pas été établi de lien de causalité entre la survenue de ces atteintes et le traitement par olanzapine. Cependant les patients schizophrènes présentant souvent des facteurs de risque thrombo-embolique veineux, tout facteur de risque potentiel d'atteintes thrombo-emboliques veineuses (telle l'immobilisation prolongée) doit être identifié et des mesures préventives mises en oeuvre.</p> <p><b>4.8 Effets indésirables</b>  [...]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="764 719 892 808">Très fréquent</th> <th data-bbox="892 719 1052 808">Fréquent</th> <th data-bbox="1052 719 1171 808">Peu fréquent</th> <th data-bbox="1171 719 1323 808">Fréquence indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="764 808 1323 841"><b>Affections vasculaires</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="764 841 892 1131"></td> <td data-bbox="892 841 1052 1131">Hypotension orthostatique</td> <td data-bbox="1052 841 1171 1131"></td> <td data-bbox="1171 841 1323 1131">Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)</td> </tr> </tbody> </table>	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	<b>Affections vasculaires</b>					Hypotension orthostatique		Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)	<p>[...]  <u>Atteintes thrombo-emboliques</u>  Des atteintes thrombo-emboliques veineuses ont été <b>très rarement</b> rapportées <b>de manière peu fréquente</b> avec l'olanzapine (<b>≥ 0,1 %, &lt; 1 %</b>) (<del>&lt;0,01 %</del>). Il n'a pas été établi de lien de causalité entre la survenue de ces atteintes et le traitement par olanzapine. Cependant les patients schizophrènes présentant souvent des facteurs de risque thrombo-embolique veineux, tout facteur de risque potentiel d'atteintes thrombo-emboliques veineuses (telle l'immobilisation prolongée) doit être identifié et des mesures préventives mises en oeuvre.</p> <p><b>4.8 Effets indésirables</b>  [...]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1327 719 1476 808">Très fréquent</th> <th data-bbox="1476 719 1650 808">Fréquent</th> <th data-bbox="1650 719 1879 808">Peu fréquent</th> <th data-bbox="1879 719 1982 808">Fréquence indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="1327 808 1982 841"><b>Affections vasculaires</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1327 841 1476 1131"></td> <td data-bbox="1476 841 1650 1131">Hypotension orthostatique</td> <td data-bbox="1650 841 1879 1131"><b>Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) (voir rubrique 4.4)</b></td> <td data-bbox="1879 841 1982 1131"><del>Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) (voir rubrique 4.4)</del></td> </tr> </tbody> </table>	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	<b>Affections vasculaires</b>					Hypotension orthostatique	<b>Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) (voir rubrique 4.4)</b>	<del>Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) (voir rubrique 4.4)</del>
Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée																								
<b>Affections vasculaires</b>																											
	Hypotension orthostatique		Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)																								
Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée																								
<b>Affections vasculaires</b>																											
	Hypotension orthostatique	<b>Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) (voir rubrique 4.4)</b>	<del>Atteinte thrombo-embolique (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) (voir rubrique 4.4)</del>																								

<p><b>Décisions de Commission du 24/11/2011</b>  ➤ <b>EMA/H/C/115/WS/127</b> : ZYPREXA</p>	<p>Modification des excipients (ne concerne que Zyprexa comprimés enrobés 5 mg, 7,5 mg et 10 mg).</p>	<p><b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b>  <b>6.1 Liste des excipients</b>  <b>Noyau du comprimé</b>  [...]  <b>Enrobage du comprimé</b>  Hypromellose  Mélange de couleur blanche (hypromellose, dioxyde de titane E171, macrogol, polysorbate 80)  Cire Carnauba  Encre bleue indélébile (shellac, macrogol, propylene glycol, indigotine E132).</p>	<p><b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b>  <b>6.1 Liste des excipients</b>  <b>Noyau du comprimé</b>  [...]  <b>Enrobage du comprimé</b>  Hypromellose  Mélange de couleur blanche (hypromellose, dioxyde de titane E171, macrogol, polysorbate 80)  Cire Carnauba  Encre bleue indélébile (shellac, <b>éthanol anhydre, macrogol, alcool isopropylique, alcool butylique</b>, propylene glycol, <b>hydroxyde d'ammonium</b>, indigotine E132).</p>
--	---	---	--

1  
2  
3