

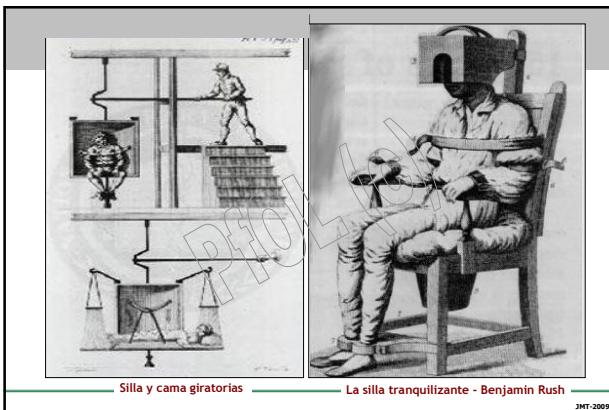
## Olanzapine: The History of a Novel Psychotropic Medication



Jorge M Tamayo, MD, BMSS  
 Professor of Psychopharmacology C.E.S. University, Medellin, Colombia  
 And University of Puerto Rico



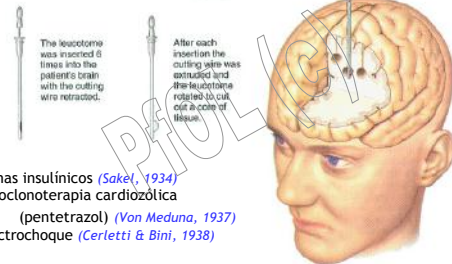
The release of the alienated by Pirell. Tony Robert-Fleury (1878). Bibliotheque des Arts Decoratifs, Paris, France



Silla y cama giratorias

La silla tranquilizante - Benjamin Rush

## Lobotomía Prefrontal (Egas Moniz & Lima, 1936)



- comas insulínicos (Sakel, 1934)
- tonoclonoterapia cardiozólica (pentetrazol) (Von Meduna, 1937)
- electrochoque (Cerletti & Bini, 1938)

Moniz AE & Lima A. Lisboa Medica 1936;13:152; Sakel M. Wiener Med Wochr 1934;84:1211-1213; Meduna L. Die Konvulsiotherapie der Schizophrenie. 1937, Halle, Mauthner; Cerletti U & Bini L. Arch. Gen Neurol 1938;13:266-268

## Descubrimiento de la Clorpromazina como Neuroléptico (1953)

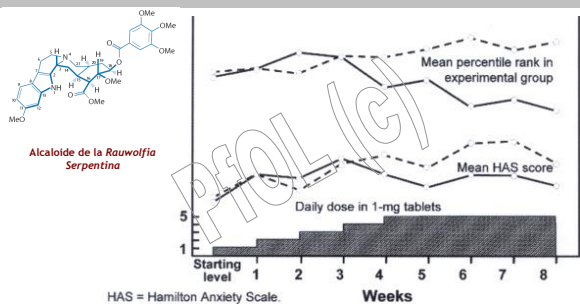


Henri-Marie Laborit (A), Jean Delay (B) and Pierre Deniker (C)

Rhone Poulens (1950) desarrolló antihistamínicos a partir de fenotiazina (azul de metileno) con el objetivo de mejorar el preoperatorio de los pacientes (Prometazina y Promazina)

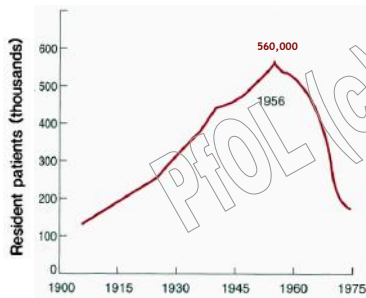
Laborit H & Huguenard P. Presse Med 1951;59:1229; Delay J et al. Ann Med Psycho 1952;110:112-117

## Reserpina vs Placebo. Efecto "Tranquilizante"



Hollister LE et al. Ann NY Acad Sci 1955; 51:92-100

### El Uso de Neurolépticos Disminuyó Dramáticamente las Tasas de Hospitalización de Pacientes con Esquizofrenia en EUA

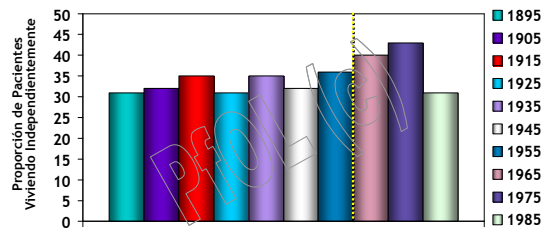


En tan sólo 8 meses, aproximadamente 2 millones de pacientes habían recibido clorpromazina

Bassuk EL & Gerson S. *Soc Am 1970;238:46-53*

JMT-2009

### Sin Embargo la Capacidad de los Pacientes para Vivir Independientes no Cambió entre 1895 y 1991



Vida Independiente

320 estudios, n = 51,800

Hegarty JD, et al. *Am J Psychiatry 1994;151:1409-1416*

JMT-2009

### Evolución del Concepto de Antipsicótico

- Laborit (1950): "gangliopléjicos" o "neuropléjicos" (parálisis neuronal) o "atarácticos" (estado de indiferencia)
- Delay (1952): "neuroléptico": captura de la neurona sin parálisis
- Reserpina y clorpromazina: "tranquilizantes mayores"
- "Antipsicóticos" (Carlsson (1963) → esquizofrenia = hiperdopaminergia; Seeman et al. (1975) → identificación de r,D2)
- "atípicos": Schmutz et al. (1958): sintetizan Clozapina (sin catalepsia en modelos animales o SEP en pacientes). El término atípico se usa desde 1991.

Kapur S et al. *Progress in Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry 2003;27:1081-1090*

JMT-2009

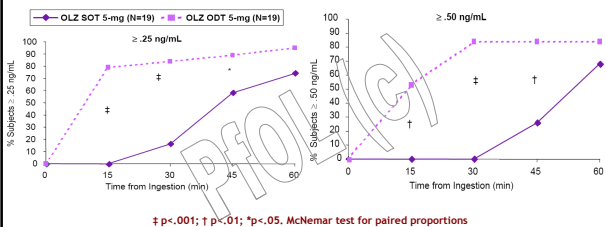
### Olanzapina: Características Farmacocinéticas

- Zyprexa®: 24 millones de pacientes en 84 países desde 1996
- $T_{max}$  = 6 h;  $C_{max}$  = 13.3 ng/ml (15 mg);  $t_{1/2}$  = 33.1 h; UAP = 90.2%
- Biodisponibilidad no afectada por alimentos o ayuno
- Farmacocinética lineal
- Concentraciones en estado de equilibrio = 1 semana
- Mínimas alteraciones farmacocinéticas en pacientes renales o con cirrosis leve

Bergstrom RF et al. Chapter 18. In: Olanzapine: A Novel Antipsychotic. Eds Tran PV et al. Lippincott, 2000. Philadelphia, PA, pp 233-250

JMT-2009

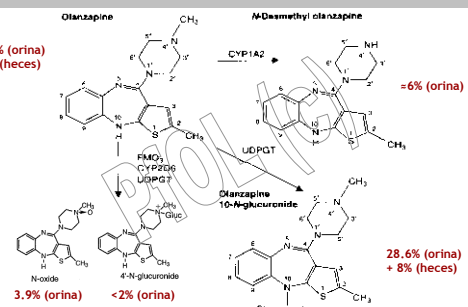
### Concentraciones Plasmáticas en los Primeros 60 Minutos: Zyprexa® Estándar (SOT) versus Zyprexa® Zydys® (ODT)



Markowitz JS, et al. *J Clin Pharmacol 2006;46:164-171*

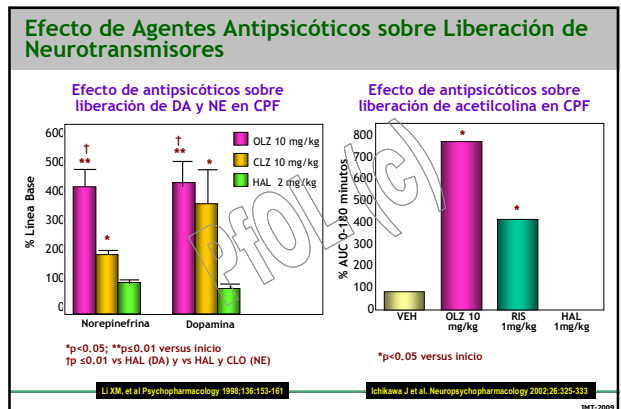
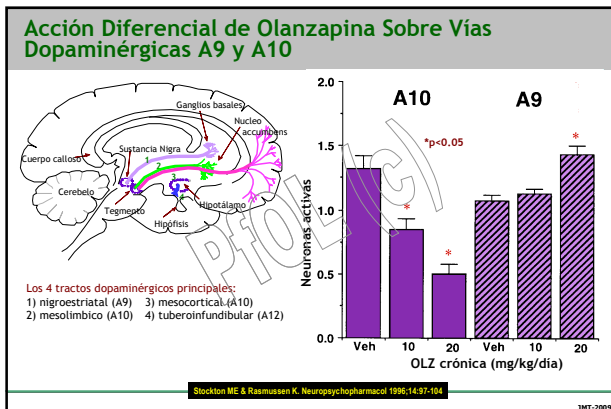
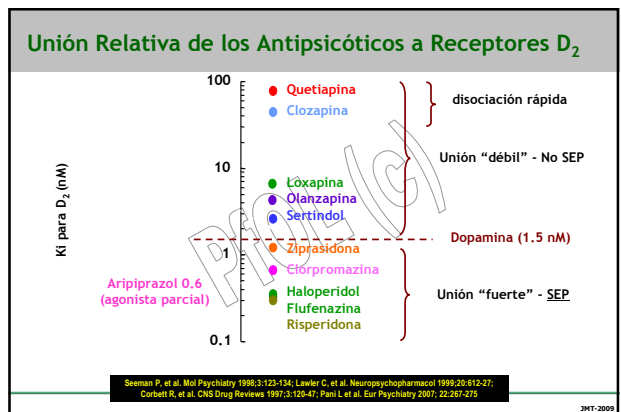
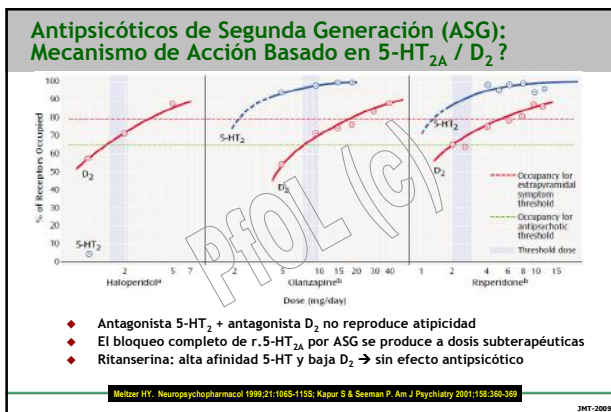
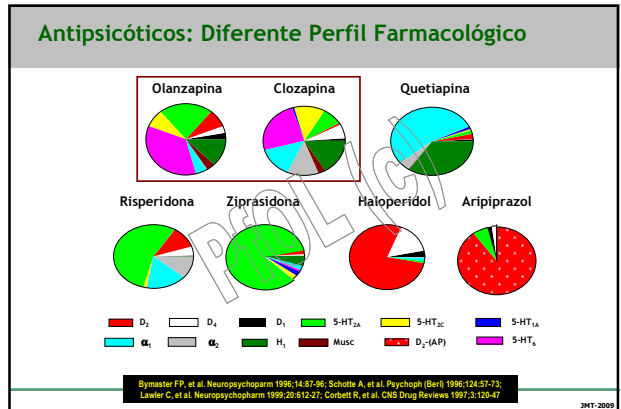
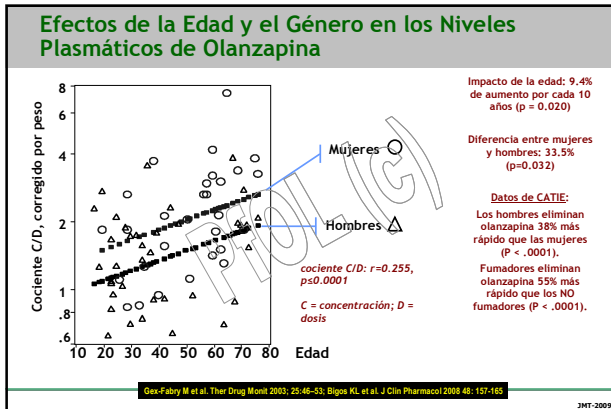
JMT-2009

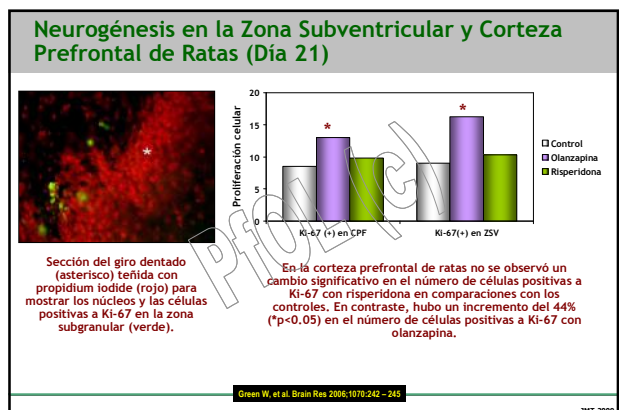
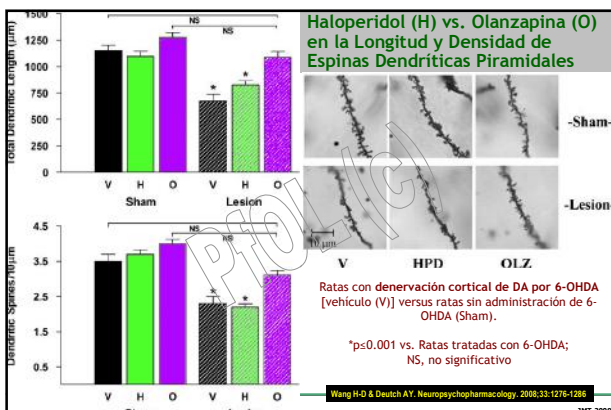
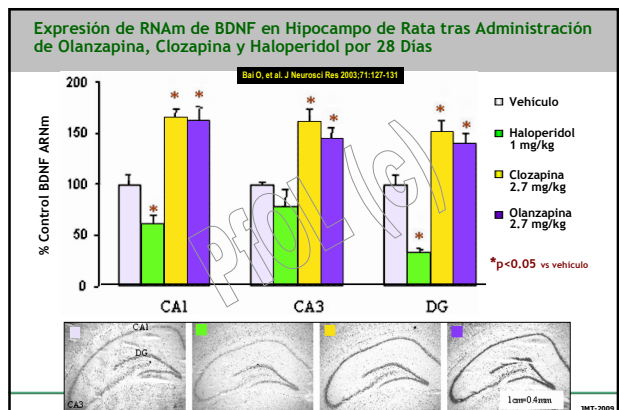
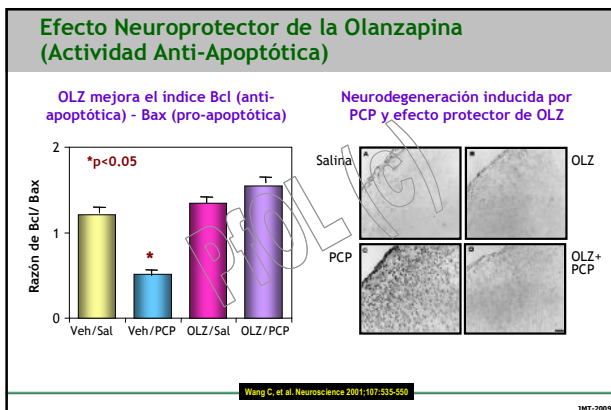
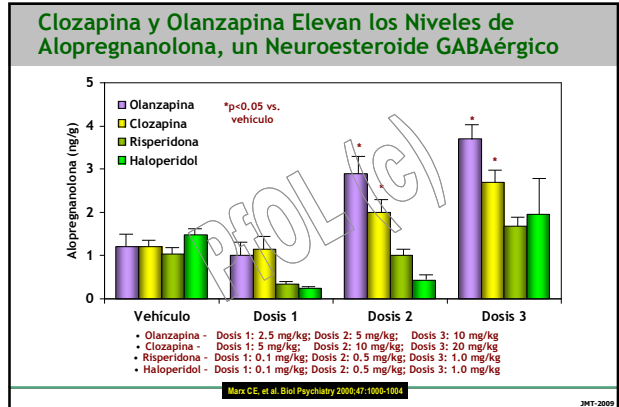
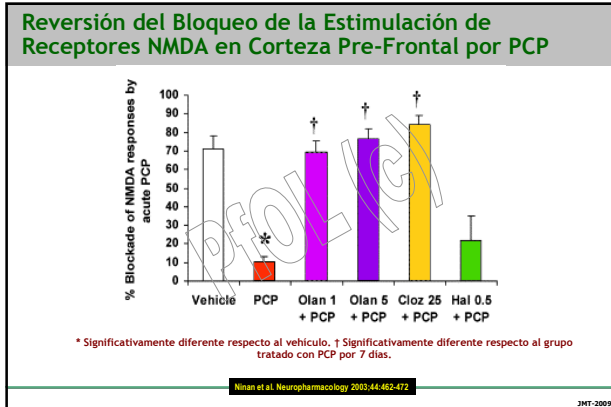
### Olanzapina: Vías Metabólicas

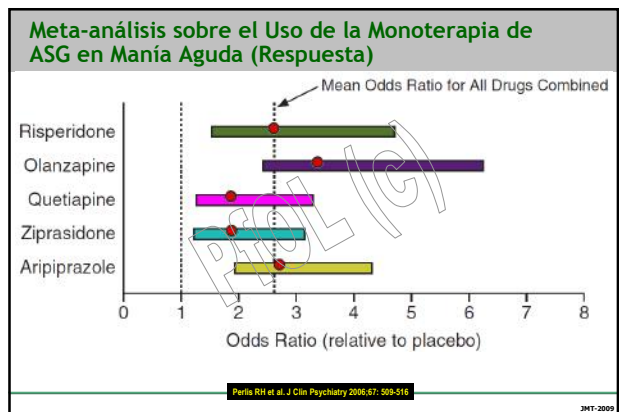
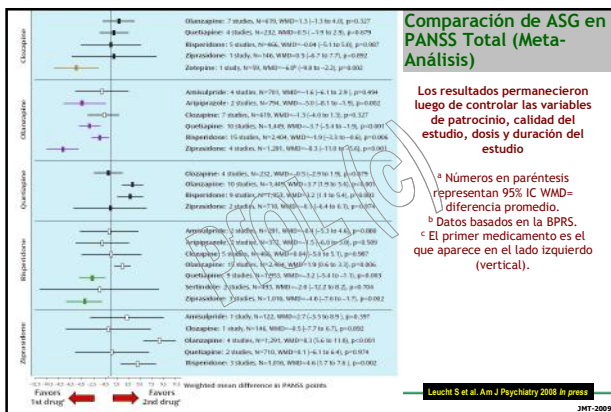
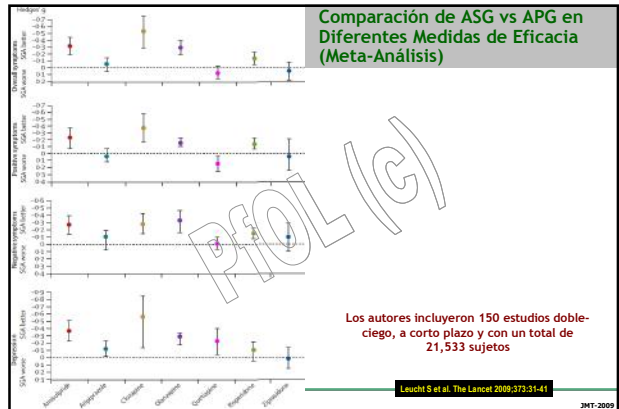
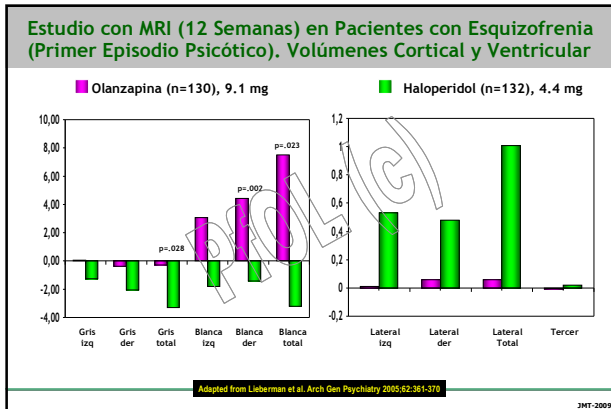


Kassahun K Et Al. *Drug Metab Dispos 1997;25:81-93*

JMT-2009





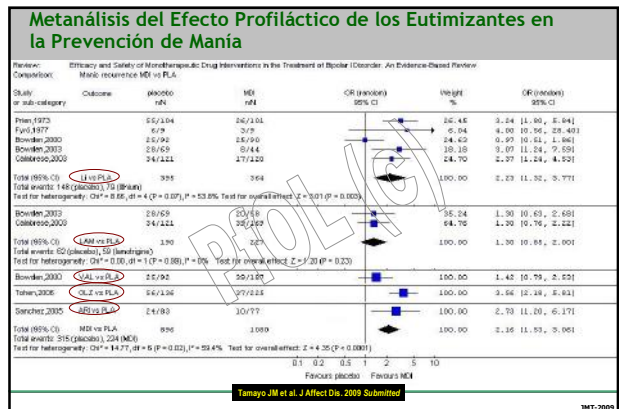


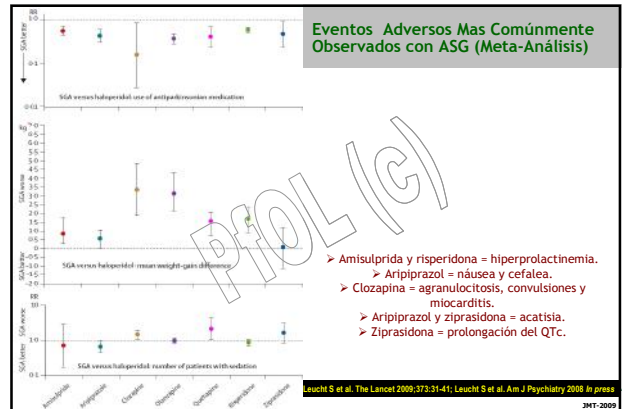
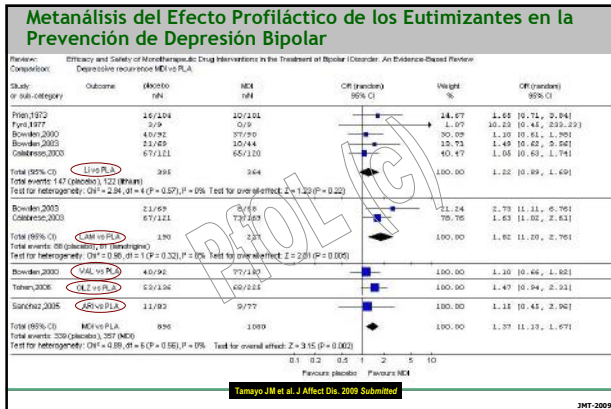
### Resumen: Tasas de Descontinuación por Cualquier Causa en Estudios de Mantenimiento en Esquizofrenia (%)

Fármaco	SCAP <sup>2</sup>	IC SOHO <sup>31</sup>	CATIE <sup>4</sup>	CAFE <sup>5†</sup>	EUFEF <sup>6</sup>
Duración estudio	3 años	3 años	18 meses	52 sem.	12 sem.
Clozapina	26.4	--	--	--	--
Olanzapina	42.4	56	64*	68.4	33
Risperidona	46.0	67	74	71.4	--
Quetiapina	54.0	64	82	70.9	53
Ziprasidona	72.0†	--	79	--	45
Perfenazina	64.0	--	75†	--	--
Haloperidol	--	80	--	--	72

\*La dosis de olanzapina (hasta 30 mg/día) está por encima de la dosis aprobada; † Pacientes con DT (n=231) no fueron incluidos en perfenazina; ‡ n=25 al inicio; § Potencial discontinuación; ¶ margen de No-Infierioridad = 20%; CULCLASS no evaluó este parámetro

1. Jones P et al. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:1079-807; 2. Ascher-Svanum H et al. BMC Psychiatry 2006;6:8; 3. Hara JM et al. J Clin Psychopharmacol 2006;26:571-4; 4. Lieberman JA et al. NEJM 2005;353:1209-1223; 5. McEvoy et al. Am J Psychiatry 2007;164:1050-1060; 6. Kahn RS et al. Lancet 2006;371:1085-97

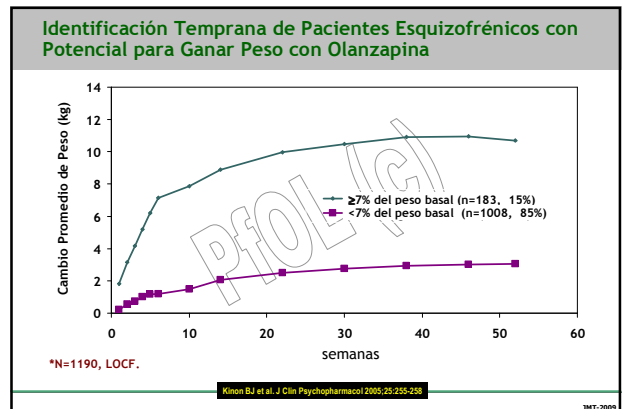
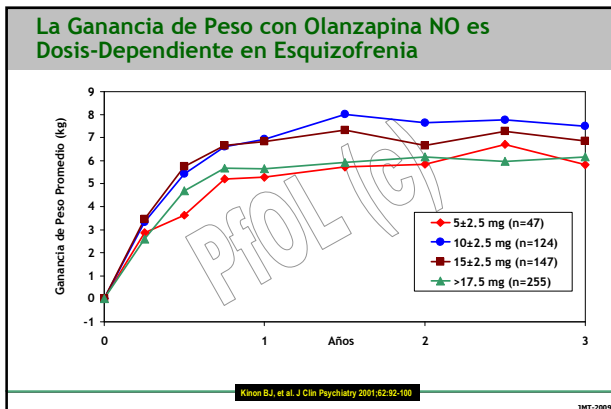
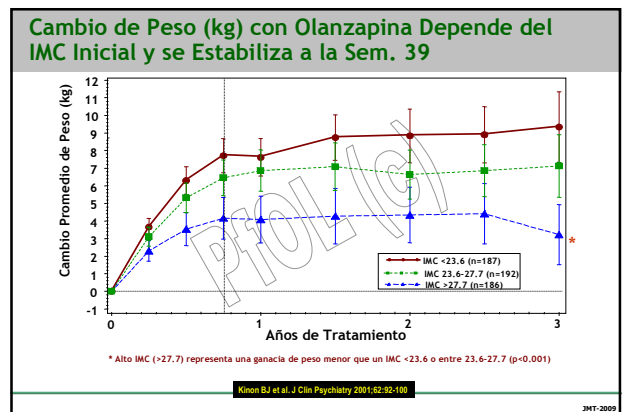




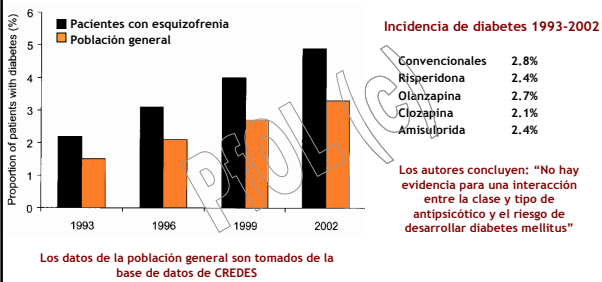
### EUFEST: Eventos Adversos Emergentes en Pacientes con Primer Episodio Psicótico (52 Sem.)

Evento adverso (%)	HAL (n=73)	AMI (n=94)	OLZ (n=97)	QUE (n=85)	ZIP (n=68)	p
Parkinsonismo	34	17	6	11	16	<.0001
Distonia	1	3	0	1	3	NC
Acatisia	26	16	10	13	28	0.007
Aumento de peso (kg)	7.3	9.7	13.9	10.5	4.8	<0.001
Aumento de peso ≥ 7% desde el basal	53	63	86	65	37	0.053
Hiperglicemia	18	21	30	22	22	0.794
Hipercolesterolemia	45	45	56	28	53	0.276
Hipertrigliceridemia	39	36	39	26	31	0.908
Hiperprolactinemia	44	89	50	41	46	0.017

Kahn R et al. Lancet. 2008;371:1085-1097



### Estudio de Cohortes Francés en Pacientes con Esquizofrenia (n=3470)



Philippe A, et al. Eur Psychiatry 2005;20:S340-S344

JMT-2009

### Cambios en Lípidos en Ayunas: Análisis de 13 Estudios Clínicos de Olanzapina (n=3401; 52 Sem)

<b>Cambio en el colesterol total (mg/dl)</b>		
Olanzapina	5.27 (0.14)	<b>&lt; 0.001</b>
Placebo	- 6.07 (-0.16)	
<b>Cambio en colesterol LDL (mg/dl)</b>		
Olanzapina	3.03 (0.08)	<b>0.001</b>
Placebo	- 4.26 (- 0.11)	
<b>Cambio en colesterol HDL (mg/dl)</b>		
Olanzapina	- 0.40 (-0.01)	0.742
Placebo	- 0.21 (-0.01)	
<b>Cambio en triglicéridos (mg/dl)</b>		
Olanzapina	20.77 (0.23)	<b>&lt; 0.001</b>
Placebo	- 10.74 (-0.12)	

Datos en archivo, Eli Lilly & Co., GRD OL081 Actualizado a Octubre, 2007

JMT-2009