

Asenapina: una review sistematica sulle principali tematiche della pratica clinica

Asenapine: a systematic review on the main topics of clinical practice

A. Conca

Direttore del Servizio Psichiatrico del Comprensorio Sanitario di Bolzano; Presidente Sezione Regionale Trentino-Alto Adige della Società Italiana di Psichiatria; Coordinatore del Servizio Provinciale di Psichiatria e Psicoterapia dell'Età Evolutiva

Summary

Objectives

To review the major findings of clinical research on the pharmacokinetics, therapeutic efficacy and tolerability of asenapine as a treatment for manic and mixed episodes associated with bipolar I disorder and schizophrenia.

Methods

Relevant clinical studies and review articles on asenapine were found using the text- and keyword-search term asenapine alone and in combination with bipolar disorder, manic episode, mixed episode and schizophrenia.

Results

Manic and mixed episodes associated with bipolar I disorder and schizophrenia are a medical emergency that requires

prompt pharmacological intervention to relieve patient distress and to prevent harm to self or others. Current guidelines for the management of manic and mixed episodes in bipolar I disorder recommend intervention with antipsychotic agents. Asenapine demonstrated efficacy in schizophrenia and bipolar I disorder (manic and mixed episodes), and resulted associated with a low risk for extrapyramidal symptoms, adverse cardiac effects, hyperprolactinemia and adverse metabolic effects.

Conclusions

Asenapine is an effective treatment for manic and mixed episodes in patients with bipolar I disorder or schizophrenia and is characterized by a relatively favorable tolerability profile.

Key word

Asenapina • Disturbo bipolare

Introduzione

Asenapina è un farmaco antipsicotico di seconda generazione (atipico) che è stato recentemente introdotto in commercio in Italia. Come per altri farmaci prima, le informazioni iniziali sono state quelle derivanti dagli studi di registrazione. Si tratta di studi condotti in un setting sperimentale che mancano del valore di esperienza dato dall'uso nella pratica clinica.

Inoltre, abbiamo ritenuto importante soffermarci sulla correlazione tra le caratteristiche farmacologiche (dinamiche e cinetiche) del farmaco e gli aspetti di efficacia e tollerabilità che vengono osservati trattando i pazienti, in quanto molti aspetti del funzionamento di un farmaco si possono comprendere più facilmente in questo modo. Pertanto, l'obiettivo di questo articolo è quello di offrire al lettore una visione più ampia e più pratica delle caratteristiche principali di asenapina e di fornire alcuni suggerimenti che ne favoriscano un uso più appropriato. Ovviamente, starà poi al medico contestualizzare le informazioni ricevute nel modo più opportuno.

1. Farmacodinamica & farmacocinetica

Agli inizi dell'era antipsicotica, si riteneva che per trattare i sintomi psicotici positivi, bastasse bloccare i recettori D2 della dopamina. Con l'avvento degli antipsicotici di seconda generazione, è stata valorizzata la combinazione con i recettori 5HT_{2A} per una migliore tollerabilità e un potenziale effetto sui sintomi psicotici negativi.

Partendo dal modello della clozapina, la ricerca si è poi orientata verso antipsicotici con molteplici target recettoriali tali da fornire un approccio più efficace a sintomi diversi (positivi, negativi, depressivi, ecc.). L'azione multi-recettoriale è però associata anche alla preminenza di alcuni effetti indesiderati, in particolare metabolici, meno frequenti nella precedente generazione di antipsicotici.

Gli antipsicotici multi-target hanno livelli differenziati tra loro di affinità per i recettori con i quali interagiscono. È quindi importante considerare che il loro profilo di efficacia e di tollerabilità può variare a seconda delle dosi

Correspondence

Andreas Conca, via Lorenz Böhler 5, 39100 Bolzano, Italy • Tel. 0471 909800-01 • Fax 0471 909828 • E-mail: andreas.conca@asbz.it

di farmaco somministrate, non solo in termini di intensità ma anche di tipo di effetto.

Asenapina ha un'elevata affinità (Fig. 1) per diversi recettori della serotonina (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₇, 5-HT_{2B} e 5-HT₆)^{1,3}. L'affinità è elevata ma inferiore per i recettori della dopamina D₂, D₃, D₄, eD₁; per gli α₁- e α₂-adrenergici e per gli istaminici H₁. Più moderata è l'affinità per i recettori dell'istamina H₂. Asenapina ha un'affinità non apprezzabile per i recettori muscarinici da M₁ a M₄, per i β₁- e β₂-adrenergici, gli H₃, e i 5-HT₃^{1,3}.

In conseguenza di questi livelli di affinità decrescenti si può ammettere che l'effetto antidepressivo venga raggiunto a dosi relativamente basse, che devono essere aumentate per avere gli effetti antipsicotico e antimaniacale, nonché effetti indesiderati di tipo ipotensivo o sedativo, mentre, anche alle dosi massime sono praticamente assenti gli effetti anticolinergici (secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, problemi in soggetti con ipertrofia prostatica o glaucoma, problemi cognitivi)^{1,3}.

Asenapina è una molecola suscettibile a un elevato metabolismo epatico di primo passaggio. Ne consegue che la biodisponibilità del farmaco (quota di principio attivo presente nel plasma rispetto alla dose assunta), dopo somministrazione orale, è pari al 2%. Per questo motivo asenapina viene somministrata per via sublinguale, con un aumento della biodisponibilità al 35%^{2,5}.

La via sublinguale, oltre ad aumentare la biodisponibilità, accresce la rapidità di assorbimento del farmaco (via più veloce rispetto a quella orale), a vantaggio della rapidità di risposta in pazienti con episodio maniacale acuto ma rende complessa la modalità di assunzione in questi pazienti con adesione al trattamento solitamente scarsa².

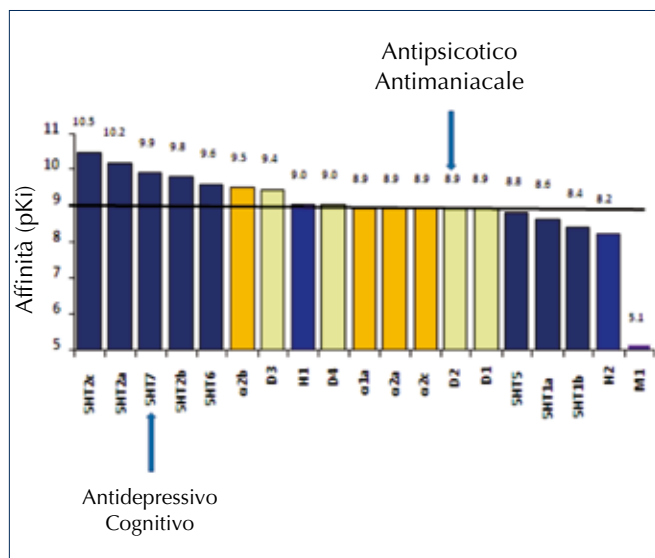


FIGURA 1. Profilo recettoriale di asenapina. Receptor profile of asenapine.

Gerrits ha posto a confronto tre vie di somministrazione di asenapina: sublinguale, sopralinguale e buccale (Fig. 2). È risultato che la via sublinguale e quella sopralinguale sono bioequivalenti, ma non quella buccale⁴.

Il Tmax di asenapina è rapido, pari a 0,75 ore, con un Cmax di 5,18 ng/mL e un'AUC_∞ di 24,3 ng·h/mL. L'emivita terminale è di circa 24 ore (Fig. 3)⁴.

Asenapina è estensivamente metabolizzata per glicuronidazione diretta dall'uridina difosfatoglucoroniltransferasi (UGT) 1A4 e per ossidazione dai citocromo P450 (CYP), principalmente dall'isoenzima CYP1A2. I due principali metaboliti, entrambi inattivi, sono l'asenapina N-glucuronide e la N-desmetilasenapina^{2,7}.

Per quanto riguarda l'eliminazione, asenapina è un composto con clearance elevata, che dopo la somministrazione endovenosa è di 52 l/h². In uno studio di bilancio di massa, la maggior parte della dose radioattiva veniva escreta nell'urina (circa il 50%) e nelle feci (circa il 40%), con solo un esiguo quantitativo escreto nelle feci (5-16%) come composto non modificato^{2,6}. Dopo una rapida fase di distribuzione iniziale, l'emivita terminale di asenapina è di circa 24 h².

Il profilo farmacocinetico dell'asenapina non è influenzato in misura clinicamente significativa da fattori quali fumo, sesso o razza. L'esposizione ad asenapina può risultare aumentata nei pazienti anziani a causa di una clearance ridotta. Non ci sono effetti clinicamente rilevanti a livello di profilo farmacocinetico nei pazienti con

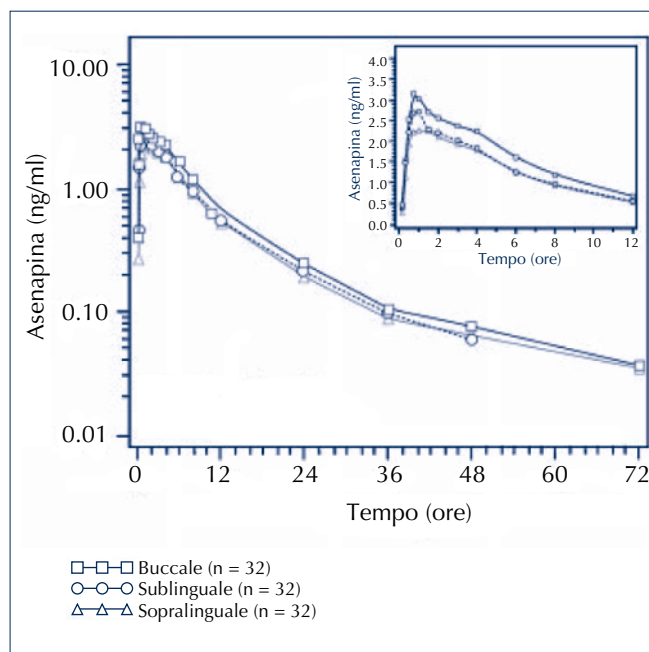


FIGURA 2. Concentrazioni medie di asenapina nel tempo. Mean concentration-over-time for asenapine.

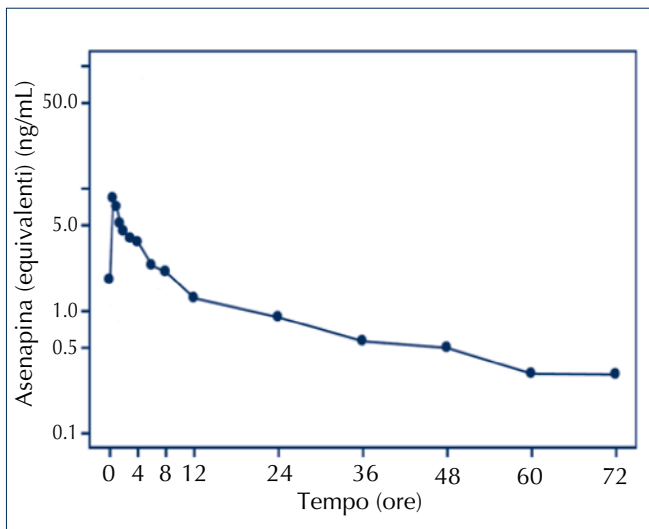


FIGURA 3. Concentrazione media di asenapina nel tempo, con somministrazione sublinguale. *Mean concentration of asenapine in time, with sublingual administration.*

insufficienza renale per cui non è necessario alcun aggiustamento posologico.

In pazienti con vari gradi di insufficienza epatica, rispetto a volontari sani, dopo una singola dose di 5 mg sublinguali di asenapina, l'esposizione al farmaco è rimasta inalterata nei pazienti con disfunzione lieve o moderata (Child-Pugh class A or B) ma 7 volte maggiore in quelli con insufficienza grave (Child-Pugh class C). Pertanto, l'uso dell'asenapina in pazienti con insufficienza epatica grave è limitata ²⁸⁹.

2. Indicazioni

In Europa asenapina è indicata nel trattamento di episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti. Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (scheda tecnica) viene altresì riportato che l'efficacia dell'asenapina è stata valutata nel trattamento degli episodi maniacali o misti di disturbo bipolare di tipo I come definito dal DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) con o senza manifestazioni psicotiche ⁷.

Negli Stati Uniti, asenapina è registrata per il trattamento della schizofrenia acuta negli adulti e per il trattamento acuto degli episodi maniacali o misti associati a disturbo bipolare I ². Negli Stati Uniti asenapina è registrata con il nome di Saphris ed è classificata come un antipsicotico atipico indicato per il trattamento acuto della schizofrenia negli adulti e nel trattamento acuto degli episodi maniacali o misti associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti. La posologia nella schizofrenia è di 5 mg x 2 volte al gior-

no sia come dose di inizio che di mantenimento, mentre nel disturbo bipolare è di 10 mg x 2 volte al giorno, che può essere ridotta a 5 mg x 2 volte al giorno in caso di eventi avversi ².

La durata di un episodio maniacale è variabile di caso in caso e sulla base del criterio di valutazione della residualità sintomatologica. Negli studi clinici, l'efficacia dell'asenapina nel trattamento dell'episodio maniacale è stata valutata a tre mesi in accordo con le linee guida dell'EMA, che indicano appunto in tre mesi la durata dell'episodio maniacale ¹⁰.

Il ruolo dell'asenapina è clinicamente importante. Nella sezione 5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto viene riportato che l'efficacia dell'asenapina è stata valutata nel trattamento di episodi maniacali e misti del disturbo bipolare I come definito dal DSM IV.

La nuova edizione del DSM, la V, ha riveduto in particolare la definizione di episodio misto, rimuovendola.

Infatti, il DSM IV definiva l'episodio misto come un "periodo di tempo (di almeno una settimana) durante il quale risultano soddisfatti i criteri sia per l'episodio maniacale che per l'episodio depressivo maggiore, quasi ogni giorno". Si trattava quindi di una definizione basata sulla coesistenza di due condizioni sindromiche complete che non teneva in considerazione la variabilità di presentazione della concomitanza di sintomi maniacali e depressivi.

Le modifiche introdotte nel DSM V consistono in uno "specifier" (elemento di estensione di una diagnosi che ne chiarifica il decorso, la gravità o aspetti particolari) che può essere applicato ai disturbi bipolare I, bipolare II, bipolare non altrimenti definito e depressione unipolare. La diagnosi dominante è depressione, mania o ipomania (di cui devono essere soddisfatti i criteri completi di diagnosi) e avere tre o più sintomi di opposta polarità. I sintomi misti devono essere relativamente simultanei, possono anche essere strettamente giustapposti nel tempo come una crescita e decrescita di sintomi individuali del polo opposto.

In considerazione della precedente definizione, derivante dalla indicazione registrata e orientata nella sfera maniacale, si parlerà di mania con sintomi depressivi. Ciò significa che dovranno essere soddisfatti i criteri completi di episodio maniacale e che dovranno essere presenti almeno tre dei seguenti sintomi:

- disforia prominente o umore depresso riferito soggettivamente (ad esempio si sente triste o vuoto) o osservato da altri (ad esempio appare in lacrime);
- diminuito interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività, (riferito soggettivamente o osservato da altri);
- ritardo psicomotorio quasi ogni giorno (osservabile da altri, non semplicemente come sensazione soggettiva di rallentamento);
- astenia o mancanza di energia;

- e. sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (non semplicemente autoaccusa o senso di colpa per essere ammalato);
- f. pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o un tentativo di suicidio o un piano specifico per compiere suicidio.

L'attuale indicazione di asenapina è quindi riconducibile, secondo il DSM V, a quella di mania con sintomi depressivi. Infatti, accanto all'effetto antimaniacale, è riconoscibile un concomitante effetto antidepressivo, come indicato dall'andamento dei singoli item della scala MADRS (Fig. 4)^{11 13}.

La scheda tecnica indica che l'asenapina deve essere impiegata con cautela nei soggetti anziani. Infatti, sono disponibili dati limitati sull'efficacia nei pazienti di 65 anni di età e più.

Baruch et al., hanno pubblicato un articolo relativo al trattamento in aperto di 11 pazienti anziani (età $67,7 \pm 6,1$ anni) con mania acuta, trattati con asenapina 10 mg x due volte al giorno, in monoterapia, per quattro settimane. L'efficacia del trattamento è stata valutata con la scala di Young (YMRS), il cui punteggio medio si è ridotto all'endpoint, rispetto al basale, di $21,4 \pm 12,9$, con un tasso di remitter (YMRS ≤ 12) del 63%. In termini di tollerabilità, sono stati registrati 1 caso di rash cutaneo, uno di edema periferico e tre di sedazione lieve. I primi due eventi avversi si sono

risolti con la sospensione del trattamento. Gli autori hanno concluso che, pur nella limitatezza della casistica studiata, asenapina si è dimostrata efficace e ben tollerata¹².

La sicurezza e l'efficacia di Sycrest negli adolescenti e nei bambini non sono state stabilite. Sono disponibili dati di sicurezza limitati con l'uso di Sycrest nei pazienti adolescenti. Nei pazienti adolescenti è stato condotto uno studio di farmacocinetica con asenapina 5 mg x due volte al giorno. I dati sono riportati nel paragrafo 5.2 della scheda tecnica, ma non consentono alcuna raccomandazione sulla posologia⁷.

Oltre il 50% dei pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I fanno uso di sostanze. Asenapina, grazie alla sua azione dopaminergica, soprattutto a livello prefrontale, mostra potenzialità di anticraving, è quindi possibile ipotizzare una rilevanza clinica. Negli studi per la registrazione di asenapina l'uso di sostanze è stato uno dei criteri di esclusione, pertanto, non ci sono dati in merito.

Asenapina non è indicata, invece, per il trattamento dei disturbi della condotta alimentare e non sono disponibili dati in letteratura.

3. Patologie concomitanti

Epilessia

Il farmaco può essere prescritto, dato che nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di asenapina il rischio

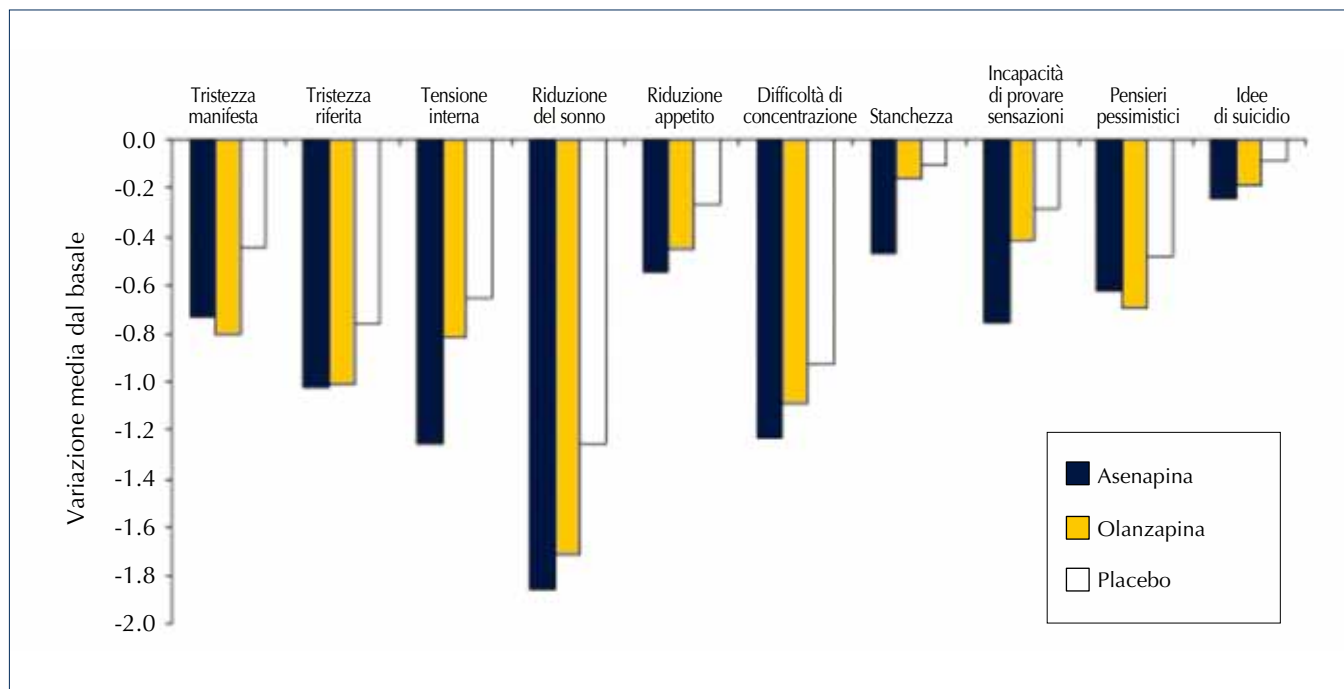


FIGURA 4.

Valori degli item della scala MADRS fino a 3 settimane, in pazienti con disturbo bipolare I con episodi misti. *Values of the MADRS item up to 3 weeks, in patients with bipolar I disorder with mixed episodes.*

di convulsioni è indicato come non comune. L'uso di alcuni antipsicotici, ad esempio clozapina, può aumentare il rischio di convulsioni ed è quindi limitato nei soggetti affetti da epilessia.

Favismo

Non vi sono informazioni sull'uso di asenapina in pazienti affetti da favismo.

Psicosi

È comunemente riconosciuto che l'occupazione dei recettori dopaminergici D_2 svolga un ruolo nell'effetto antipsicotico (principalmente delirio e allucinotico) dei farmaci antipsicotici. L'occupazione D_2 determinata dalla somministrazione di asenapina 5 mg x due volte al giorno è costantemente superiore al 60% e indica quindi un'azione di antagonismo dopaminergico di buon livello. Peraltro, il superamento della quota dell'80%, ritenuta soglia per la comparsa degli effetti extrapiramidali, risulta limitata al picco (Fig. 5)¹⁴.

Dal confronto di due differenti studi è possibile osservare che, sul piano clinico, l'effetto dell'asenapina 5 mg x due volte al giorno e 10 mg x due volte al giorno sui sintomi psicotici è stato testato, utilizzando la scala PANSS, nel trattamento della schizofrenia, in confronto con aloperidolo 4 mg x due volte al giorno (Fig. 6, Tab. I) e risperidone 3 mg x due volte al giorno (Fig. 7)^{14 19 25}.

Abuso di alcol

Le vie dopaminergiche risultano particolarmente implicate nel fenomeno della dipendenza alcolica in quanto l'alcol esplica, attraverso esse, le azioni di motivazione, rewarding e reinforcement. In particolare, l'alcol induce il rilascio della dopamina dal nucleo accumbens e dall'amigdala, favorendo in questo modo la predisposizione all'alcolismo, il craving e la perdita dei controlli. Gli antipsicotici a elevato effetto antidopaminergico (dose dipendente, ad esempio aloperidolo) hanno uno scarso beneficio sulla dipendenza da alcol o addirittura la possono peggiorare. Gli antipsicotici come asenapina, con attivazione dopaminergica prefrontale, possono svolgere un effetto utile nei pazienti con dipendenza da alcol. Questa premessa farmacodinamica andrà confermata con appropriati studi clinici.

4. Associazioni/interazioni

Come per tutti gli altri medicinali, asenapina può interagire con altri farmaci in senso farmacodinamico e in senso farmacocinetico.

Nel primo caso si intende la sommazione o sottrazione degli effetti che asenapina e altri farmaci con effetti simili possono svolgere su alcuni target recettoriali comuni.

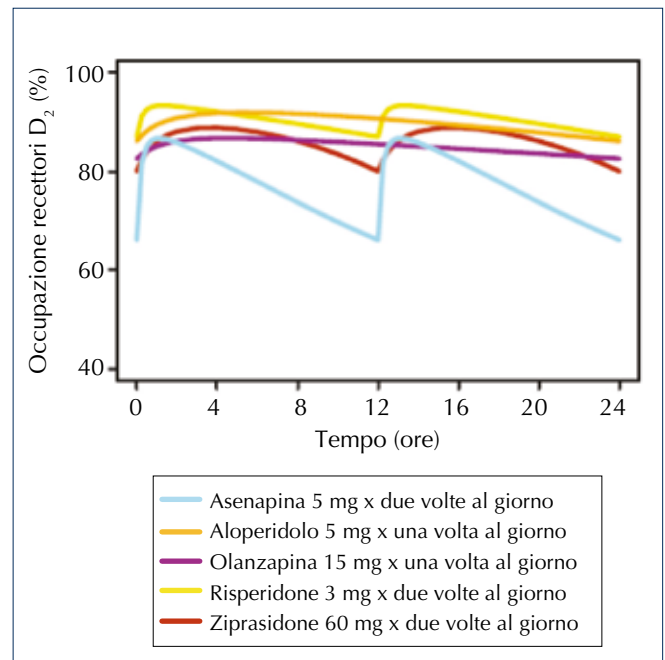
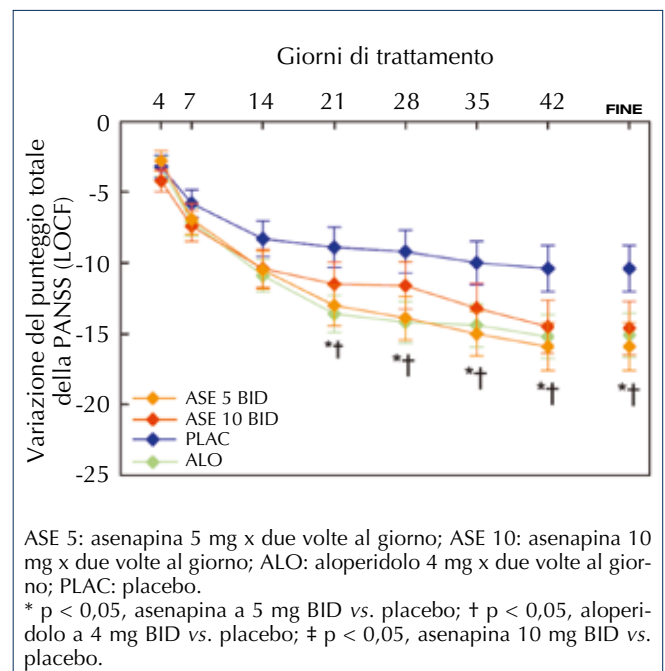


FIGURA 5.

Confronto tra farmaci antipsicotici nell'occupazione dei recettori D_2 nel tempo. BID due volte al giorno, QD una volta al giorno. Comparison of antipsychotic drugs in the occupation of D_2 receptors over time. BID twice a day, once a day QD.



ASE 5: asenapina 5 mg x due volte al giorno; ASE 10: asenapina 10 mg x due volte al giorno; ALO: aloperidolo 4 mg x due volte al giorno; PLAC: placebo.

* $p < 0,05$, asenapina a 5 mg BID vs. placebo; † $p < 0,05$, aloperidolo a 4 mg BID vs. placebo; ‡ $p < 0,05$, asenapina 10 mg BID vs. placebo.

FIGURA 6.

Valutazione dell'effetto di asenapina e aloperidolo sui sintomi psicotici, utilizzando la scala PANSS. Evaluation of the effect of asenapine and haloperidol on psychotic symptoms using the PANSS.

TABELLA I.

Variazioni del basale alla fine dello studio, utilizzando la scala PANSS. *Changes from baseline to endpoint in PANSS Marder Factor Scores.*

| | Asenapina, 5 mg BID (n = 109) | Asenapina, 10 mg BID (n = 105) | Placebo (n = 122) | Aloperidolo, 4 mg BID (n = 112) |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| Sintomi positivi | | | | |
| Media ± ES valore basale | 27,1 ± 0,44 | 26,9 ± 0,47 | 27,0 ± 0,44 | 26,7 ± 0,43 |
| Media ± ES variazione (LOCF) | -6,1 ± 0,59 | -5,6 ± 0,62 | -3,8 ± 0,52 | -5,7 ± 0,56 |
| LSM ± ES variazione (MMRM) | -7,7 ± 0,6 | -7,3 ± 0,6 | -5,1 ± 0,6 | -7,3 ± 0,6 |
| Sintomi negativi | | | | |
| Media ± ES valore basale | 21,6 ± 0,52 | 21,8 ± 0,50 | 20,9 ± 0,46 | 21,7 ± 0,54 |
| Media ± ES variazione (LOCF) | -3,1 ± 0,44 | -3,5 ± 0,51 | -2,1 ± 0,51 | -2,9 ± 0,46 |
| LSM ± ES variazione (MMRM) | -4,4 ± 0,5 | -4,4 ± 0,5 | -3,3 ± 0,5 | -4,0 ± 0,5 |
| Ostilità/eccitazione | | | | |
| Media ± ES valore basale | 8,9 ± 0,31 | 9,2 ± 0,36 | 9,8 ± 0,33 | 9,2 ± 0,33 |
| Media ± ES variazione (LOCF) | -1,0 ± 0,31 | -1,0 ± 0,38 | -0,8 ± 0,39 | -1,7 ± 0,35 |
| LSM ± ES variazione (MMRM) | -1,8 ± 0,3 | -1,8 ± 0,3 | -1,3 ± 0,3 | -2,4 ± 0,3 |
| Ansia/depressione | | | | |
| Media ± ES valore basale | 10,3 ± 0,31 | 10,0 ± 0,32 | 10,0 ± 0,30 | 9,6 ± 0,32 |
| Media ± ES variazione (LOCF) | -2,2 ± 0,33 | -1,5 ± 0,32 | -1,5 ± 0,26 | -1,6 ± 0,32 |
| LSM ± ES variazione (MMRM) | -2,8 ± 0,3 | -2,3 ± 0,3 | -2,0 ± 0,3 | -2,3 ± 0,3 |
| Pensiero disorganizzato | | | | |
| Media ± ES valore basale | 21,3 ± 0,42 | 21,2 ± 0,39 | 21,2 ± 0,35 | 21,4 ± 0,50 |
| Media ± ES variazione (LOCF) | -3,5 ± 0,46 | -2,9 ± 0,45 | -2,2 ± 0,40 | -3,2 ± 0,37 |
| LSM ± ES variazione (MMRM) | -4,7 ± 0,4 | -4,2 ± 0,4 | -3,2 ± 0,4 | -4,2 ± 0,4 |

Endpoint per analisi LOCF; giorno 42 per analisi MMRM. P ≤ 0,05 verso placebo.

Nel secondo caso si intendono le conseguenze che i farmaci possono determinare soprattutto sul piano metabolico. Sul piano farmacodinamico, poiché gli effetti primari di asenapina si esplicano sul sistema nervoso centrale, il medicinale deve essere somministrato con cautela in associazione ad altri farmaci ad azione centrale. In particolare, i pazienti devono essere avvertiti di non consumare alcol durante il trattamento con asenapina.

A causa del suo antagonismo α_1 -adrenergico con capacità potenziale di indurre ipotensione ortostatica, asenapina può potenziare gli effetti di alcuni antiipertensivi. Asenapina potrebbe antagonizzare l'effetto della levodopa e agonisti della dopamina. Se questa combinazione è ritenuta necessaria, la dose minima efficace di ciascun trattamento deve essere prescritta.

Sul piano farmacocinetico, asenapina viene eliminata principalmente mediante glucuronidazione diretta dell'UGT1A4 e metabolismo ossidativo da parte degli isoenzimi del citocromo P450 (principalmente CYP1A2 e secondariamente CYP2D6) ²⁷.

In considerazione di queste caratteristiche, gli studi di interazione sono stati condotti selettivamente con i farmaci inibitori e attivatori di questi cicli enzimatici sulla farmacocinetica di asenapina, il che porta a un numero di studi limitati ma che costituiscono lo standard di riferimento.

Si ricorda che con la co-somministrazione di un inibitore enzimatico, le concentrazioni plasmatiche del farmaco in esame aumentano, mentre con un induttore le concentrazioni si riducono ¹⁵.

Questi fatti possono essere scarsamente rilevanti nel caso della presenza di un importante metabolita attivo (ad esempio risperidone/paliperidone) mentre lo sono in misura maggiore quando i metaboliti sono scarsamente attivi come nel caso dell'asenapina.

A eccezione della fluvoxamina, nessuno dei prodotti medicinali interagenti ha determinato alterazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di asenapina. Durante la somministrazione concomitante con una dose singola di asenapina da 5 mg, fluvoxamina da 25 mg due volte al giorno ha determinato un aumento dell'AUC di

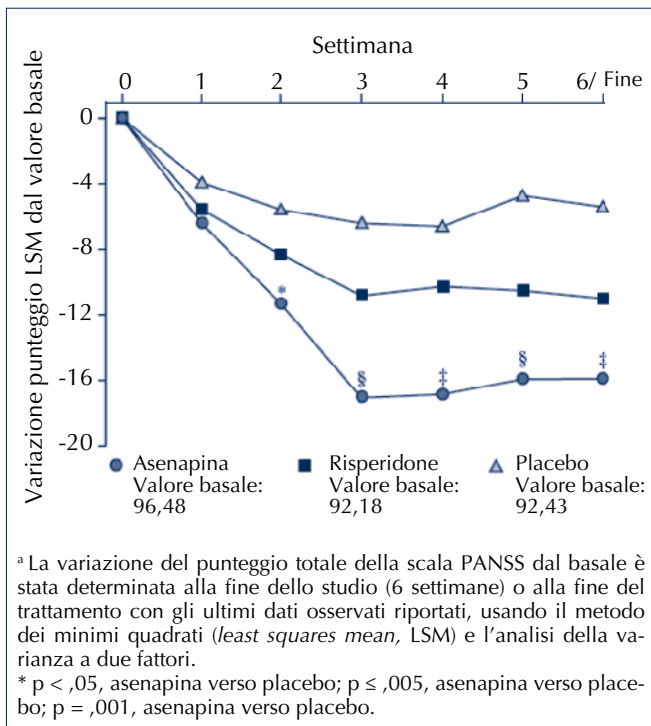


FIGURA 7. Misurazione primaria di efficacia in popolazione *Intent to Treat*: cambio da basale a scala PANSS. Primary measure of efficacy in the *Intent-to-Treat* population: change from baseline in PANSS Total Score.

asenapina del 29%. Si sospetta che la dose terapeutica intera di fluvoxamina produca un maggior incremento di concentrazioni plasmatiche di asenapina¹⁵. Pertanto, la somministrazione concomitante di asenapina e fluvoxamina deve essere effettuata con cautela¹⁵.

Gli studi in vitro indicano che asenapina inibisce debolmente il CYP2D6. Studi di interazione clinica tra medicinali sugli effetti dell'inibizione del CYP2D6 da parte di asenapina hanno mostrato i seguenti risultati: dopo la somministrazione concomitante di destrometorfano e asenapina in soggetti sani, è stato misurato il rapporto destrorfano/destrometorfano (DX/DM) quale marcatore dell'attività di CYP2D6. Indicativo di un'inibizione del CYP2D6, il trattamento con una dose di asenapina da 5 mg due volte al giorno ha generato un calo frazionale nel rapporto DX/DM, fino a 0,43. Nello stesso studio, il trattamento con una dose di paroxetina da 20 mg al giorno, ha ridotto il rapporto DX/DM a 0,032.

In uno studio distinto, la somministrazione concomitante di una singola dose di asenapina da 5 mg con una singola dose di imipramina da 75 mg non ha inciso né sulle concentrazioni plasmatiche dell'imipramina stessa e neanche su quelle del metabolita desipramina (entrambi substrati del CYP2D6).

La somministrazione concomitante di una singola dose di paroxetina da 20 mg (un substrato e potente inibitore del CYP2D6), durante il trattamento con una dose di asenapina da 5 mg due volte al dì in 15 soggetti sani di sesso maschile, ha generato un aumento quasi doppio dell'esposizione alla paroxetina.

La rilevanza clinica della capacità dell'asenapina di inibire il CYP2D6 dipende dall'attività di base del CYP2D6 (*poor metabolizer versus extensive/rapid metabolizer*) e dei farmaci in combinazione.

Associazione con clozapina

Non sono stati condotti studi di associazione tra asenapina e clozapina e l'uso di questa combinazione nella pratica clinica è infrequente, tale da non consentire di trarre conclusioni relative all'efficacia e, soprattutto alla tollerabilità.

Rischio di EPS

Non è da escludere, ma mancano le evidenze e le esperienze. Asenapina ha un discreto effetto antagonista dei recettori D₂ e, dagli studi clinici è emersa la possibilità di indurre EPS con una frequenza che, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, è definita come comune¹⁴.

Associazione con lamotrigina

Asenapina è stata studiata in associazione a litio e valproato ma non con lamotrigina. Asenapina è indicata per il trattamento del disturbo bipolare di tipo I, condizione nella quale è frequente l'uso degli stabilizzatori dell'umore. L'uso della lamotrigina in concomitanza con l'asenapina potrebbe essere pensata soprattutto nell'ottica di evitare recidive di episodi depressivi e nell'incremento d'efficacia in episodi misti. È da sottolineare la necessità di titolazione della lamotrigina, che comporta una certa attenzione clinica¹⁰.

Associazione con stabilizzanti dell'umore

Interazioni farmacocinetiche

È preferibile non associare asenapina con la carbamazepina in quanto, benché carbamazepina induca prevalentemente il CYP3A4, essa determina una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di asenapina di circa il 20%, che peraltro non richiedono aggiustamento di dose di quest'ultima⁷.

Asenapina è ampiamente metabolizzata in vari metaboliti, di cui i principali sono asenapina N-glucuronide e N-dimetil-asenapina. La cosomministrazione con valproato comporta la riduzione della formazione di asenapina N-glucuronide di 7,4 volte. Peraltro la cosomministrazione di valproato non altera l'AUC e il C_{max} di asenapina che è la responsabile primaria dell'effetto farmacologico del farmaco.

Sul piano clinico

Asenapina è stata valutata in uno studio randomizzato in doppio cieco, della durata di 12 settimane, in associazione con litio o valproato in confronto all'associazione tra litio o valproato e placebo (Fig. 8). L'associazione asenapina + litio o valproato è risultata significativamente più efficace (riduzione del punteggio medio della scala YMRS) dell'associazione placebo + litio o valproato. Esaminando i singoli tipi di associazione con stabilizzatore, non vi sono state differenze significative ma un trend a favore dell'associazione asenapina + litio (più efficace e mostra un numero minore di effetti collaterali) ¹⁰.

Associazioni da evitare

Nelle fasi iniziali del trattamento, in particolare, è opportuno non associare farmaci con effetto antipertensivo o sedativo. Infatti, all'inizio della terapia con asenapina possono essere presenti gli effetti secondari al blocco dei recettori α_1 e H_1 che tendono a regredire, di solito, rapidamente (giorni, talvolta alcune settimane).

5. Effetti indesiderati

Sedazione

La sonnolenza (sedazione e ipersonnia) è un effetto ricorrente del trattamento con farmaci antipsicotici. A seconda delle situazioni cliniche, questo effetto può essere considerato benefico (ad esempio per il controllo dell'agitazione acuta) o indesiderato, soprattutto quando pronunciato e/o protratto ¹⁶.

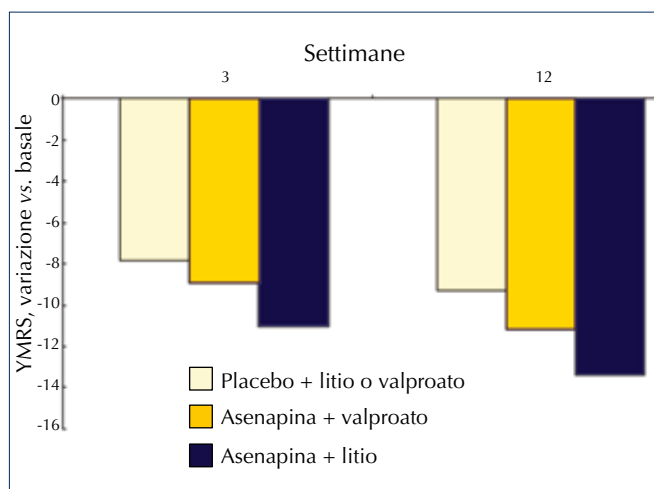


FIGURA 8.

Confronto tra placebo e asenapina, in associazione con litio e valproato a 3 e a 12 settimane. *Comparison between asenapine and placebo in combination with lithium and valproate at 3 and 12 weeks.*

Negli studi a breve termine, controllati verso placebo e altri antipsicotici nella schizofrenia, l'incidenza della sonnolenza con asenapina è stata superiore a placebo, risperidone e aloperidolo mentre è risultata inferiore a quella indotta da olanzapina (Fig. 9) ¹⁶.

Nel disturbo bipolare di tipo I, l'incidenza della sonnolenza con asenapina è stata superiore a placebo e simile a olanzapina nel breve termine e inferiore a olanzapina nel lungo termine ¹⁶.

L'intensità della sonnolenza è stata generalmente lieve o moderata. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 2-9 giorni nella schizofrenia (più precoce rispetto a placebo, risperidone e aloperidolo, uguale a olanzapina) e di 1-1,5 giorni nel disturbo bipolare (più precoce di placebo e olanzapina). La durata è stata di circa 25 giorni nella schizofrenia (asenapina > placebo e risperidone; asenapina = olanzapina; asenapina < aloperidolo) e di 12,5 giorni nel disturbo bipolare (asenapina > placebo; asenapina = olanzapina) ¹⁶.

L'incidenza della sonnolenza è stata maggiore nei pazienti che facevano uso concomitante di sedativi ipnotici e benzodiazepine, senza differenze a seconda dell'antipsicotico associato ¹⁶.

Sfera sessuale

Negli studi clinici condotti con asenapina, nella schizofrenia e nel disturbo bipolare, gli eventi avversi

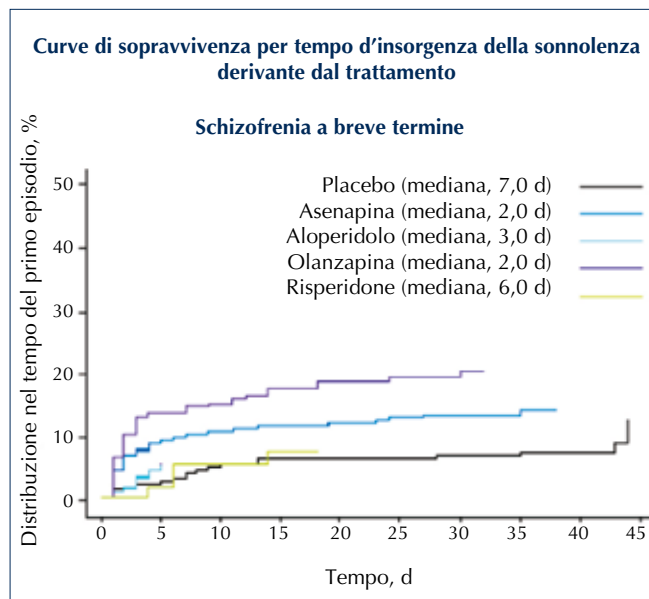


FIGURA 9.

Incidenza della sonnolenza con asenapina, controllata verso placebo e altri antipsicotici nella schizofrenia, in uno studio a breve termine. *Incidence of somnolence with asenapine, placebo-controlled and other antipsychotics in schizophrenia, a study in short-term.*

sessuali non sono stati riportati, probabilmente per la scarsa tendenza dei pazienti a riferirli e dei medici a raccogliarli. Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, che include anche i risultati della post-marketing surveillance, sono riportati la disfunzione sessuale e l'amenorrea come non comuni, la ginecomastia e la galattorrea come rari.

Anche se la correlazione tra eventi avversi sessuali e valori di prolattina non è assoluta, negli studi clinici è stato determinato l'andamento delle concentrazioni plasmatiche della prolattina di asenapina in confronto con placebo e altri antipsicotici. In confronto ad aloperidolo, rispetto al controllo basale, la prolattinemia media si è ridotta nei pazienti trattati con asenapina e placebo mentre è aumentata con aloperidolo. In confronto a risperidone, le percentuali di pazienti con livelli post-basali anormali di almeno due volte il limite superiore della norma è stata 79% per risperidone rispetto al 9% per asenapina e del 2% per il placebo. Non vi sono state differenze significative nella prolattinemia tra i pazienti trattati con asenapina e pazienti che hanno ricevuto olanzapina. Le variazioni della prolattinemia in entrambi i gruppi di trattamento attivo sono stati considerati clinicamente non significativi, con incrementi rispettivamente di 3,2 e 4,7 ng/ml.

Pazienti cardiopatici

Asenapina può indurre ipotensione ortostatica e, raramente, sincope, soprattutto all'inizio del trattamento, a causa delle sue proprietà di antagonista α_1 -adrenergico. I pazienti anziani sono particolarmente a rischio per l'ipotensione ortostatica, pertanto asenapina deve essere somministrato con cautela nei pazienti anziani e in pazienti con malattie cardiovascolari note (ad esempio scompenso cardiaco, infarto miocardico o ischemia, anomalie della conduzione), patologie cerebrovascolari o condizioni che predispongono il paziente all'ipotensione (ad esempio disidratazione e ipovolemia).

Tratto QT

L'impatto c'è ma il rischio è minimo ed è calcolabile. Gli effetti dell'asenapina sul tratto QTc sono stati valutati in uno studio di analisi esposizione-risposta, in pazienti affetti da schizofrenia, in confronto con quetiapina (Tab. II). La correzione QT è stata effettuata con la formula di Fridericia (QTcF), ritenuta più conservativa per farmaci a tachicardia marcata come la quetiapina. In considerazione del fatto che il rischio di prolungamento del tratto QT ha caratteristiche di tipo dose-dipendente, i pazienti sono stati trattati per 10 giorni con asenapina 5 mg x due volte al giorno, seguita da 10 mg x due volte al giorno, (sei giorni) e con asenapina 15 mg x due volte al giorno (dieci giorni) seguita da 20 mg x due volte al giorno (sei giorni), arrivando quindi a un dosaggio totale di

40 mg die, il doppio da quanto consentito come massimo dal riassunto delle caratteristiche di prodotto. Quetiapina a rilascio immediato è stata somministrata a 375 mg x due volte al giorno (sedici giorni), per un dosaggio totale di 750 mg die, in linea con la dose massima consentita per il trattamento della schizofrenia. Il controllo elettrocardiografico è stato eseguito in concomitanza del Cmax. In accordo con l'*International Conference on Harmonisation* è stata considerata come soglia di prolungamento a rischio quella dei 5 millisecondi. I risultati sono riportati in Tabella II ed evidenziano la maggiore sicurezza di asenapina rispetto a quetiapina in termini di rischio di prolungamento del tratto QT¹⁸.

Nausea e inappetenza

Poiché asenapina viene assorbita per via sublinguale, è verosimile che nausea e vomito derivino da fattori farmacodinamici.

Analizzare, in accordo con il medico curante, ogni possibile impatto sui picchi della concentrazione, sull'incremento plasmatico dell'asenapina in generale e attualizzare l'anamnesi sulle possibili interazioni farmacologiche, includendo anche integratori e medicinali omeopatici.

Nel caso in cui non si dovessero trovare le cause, è consigliato proporre una riduzione del dosaggio almeno per 10 gg e/o prendere la dose giornaliera una sola volta, la sera.

Eventi avversi di tipo colinergico

Sono molto rari. È stato dimostrato che asenapina ha un'affinità molto bassa per i recettori muscarinici cerebrali. L'affinità di asenapina per i recettori D2 è circa 6.000 volte maggiore di quella per i recettori M1 (Tab. III), con conseguente minimizzazione del rischio degli eventi avversi muscarinici frequenti con altri antipsicotici (ad esempio olanzapina, clozapina e quetiapina), quali secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria, problemi di glaucoma e ipertrofia prostatica nei soggetti che ne sono affetti e cognitivi nei pazienti anziani¹.

Effetti metabolici

È possibile che i parametri lipidici e di glicemia possano subire delle alterazioni. Gli effetti metabolici dell'asenapina (5 o 10 mg due volte al giorno) negli adulti sono stati definiti in un'analisi post hoc degli studi clinici di registrazione di confronto verso placebo e olanzapina. Le valutazioni hanno compreso la variazione media dal basale all'endpoint dei parametri lipidici e della glicemia. La dose media di asenapina è stata di 15,3 mg/die e di 15,0 mg/die quella di olanzapina; la durata media del trattamento è stata 207,3 e 226,2 giorni, rispettivamente. La variazione media del colesterolo totale, delle LDL e delle HDL non è stata significativamente differente tra

asenapina e placebo mentre quella dei trigliceridi è stata significativamente diversa per asenapina rispetto al placebo ($1,8 \pm 6,3$ vs. $-12,2 \pm 5,9$ mg/dL, $p < 0,05$). In termini di percentuali di pazienti con variazioni clinicamente rilevanti le variazioni dei parametri lipidici tendevano a essere superiori per l'asenapina rispetto al placebo, con l'eccezione delle LDL per le quali non sono state osservate differenze.

Le variazioni medie sono state significativamente inferiori per asenapina rispetto a olanzapina per il colesterolo totale ($-0,4 \pm 1,1$ vs. $6,2 \pm 1,2$ mg/dL, $p < 0,0001$), LDL ($-0,3 \pm 1,1$ vs. $3,1 \pm 1,2$ mg/dL, $p < 0,05$) e trigliceridi ($-0,9 \pm 5,4$ vs. $24,3 \pm 5,8$ mg/dL, $p < 0,0001$) e superiori per HDL ($1,3 \pm 0,4$ vs. $-0,2 \pm 0,4$ mg/dL, $p < 0,01$). Analogamente si sono comportati i valori relativi ai parametri di glicemia con variazioni clinicamente significative, con vantaggio per l'asenapina rispetto all'olanzapina.

La glicemia a digiuno è stata significativamente più elevata per asenapina rispetto al placebo ($1,9 \pm 1,7$ vs. $-1,6 \pm 1,5$ mg / dL, $p < 0,05$), ma numericamente più bassa per asenapina rispetto a olanzapina ($2,0 \pm 1,3$ vs. $3,3 \pm 1,3$ mg/dL) ²⁰.

Vertigini e ipotensione

Possono manifestarsi. Vertigini e ipotensione sono descritte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto con frequenza, rispettivamente comune e non comune. Sono tipiche della fase iniziale del trattamento e tendono a regredire con il proseguo della cura.

Effetti sul peso

Asenapina può causare un incremento ponderale. Gli effetti sul peso dell'asenapina (5 o 10 mg due volte al giorno) negli adulti, sono stati definiti in un'analisi post hoc degli studi clinici di registrazione di confronto verso placebo e olanzapina. Le valutazioni hanno compreso la variazione media dal basale all'endpoint del peso e del BMI.

La dose media di asenapina è stata di 15,3 mg/die e di 15,0 mg/die quella di olanzapina; la durata media del trattamento è stata 207,3 e 226,2 giorni, rispettivamente. All'endpoint, la variazione media del peso nei pazienti trattati con asenapina è stata significativamente maggiore rispetto a quelli trattati con placebo ($1,2 \pm 0,2$ vs. $0,1 \pm 0,2$ kg; $p < 0,0001$) e significativamente inferiore rispetto a quelli che hanno ricevuto olanzapina ($0,9 \pm 0,1$ vs. $3,1 \pm 0,2$ kg; $p < 0,0001$). La variazione media del BMI è stata coerente con quanto rilevato per il peso con l'eccezione dei pazienti con BMI basale $< 18,5$ kg/m² che non è stato significativamente maggiore nei pazienti che hanno ricevuto asenapina rispetto a quelli trattati con placebo ²⁰.

TABELLA II.

Prolungamento del tratto QTcF al Cmax medio. *Prolongation of the QTcF at the mean Cmax.*

| Farmaco/dose* | QTcF (ms) |
|------------------------------|-----------|
| Asenapina 5 mg | 1,78 |
| Asenapina 10 mg | 2,76 |
| Asenapina 15 mg | 3,37 |
| Asenapina 20 mg | 4,50 |
| Quetiapina 375 mg, giorno 10 | 7,88 |
| Quetiapina 375 mg, giorno 16 | 7,15 |

* Tutte le dosi sono da intendersi come somministrate x due volte al giorno.

Enuresi notturna

L'enuresi è prevalentemente descritta nei pazienti con ipertensione arteriosa, elevati livelli di colesterolo, diabete, schizofrenia o in soggetti che hanno smesso di fumare. Al termine del 2012 i casi di enuresi descritti con asenapina sono stati complessivamente nove, così distribuiti per anno di rilevazione (Fig. 10) ²³.

La durata del trattamento al momento della comparsa dell'episodio di enuresi è stata:

| | < 1 mese | 1-6 mesi | 6-12 mesi | 1-2 anni | 2-5 anni | 5-10 anni | 10+ anni |
|---------|----------|----------|-----------|----------|----------|-----------|----------|
| Enuresi | 100,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |

In base al sesso, l'enuresi si è presentata:

| | Femmine | Maschi |
|---------|---------|--------|
| Enuresi | 66,67% | 33,33% |

In base all'età dei pazienti l'enuresi si è presentata:

| Anni | 0-1 | 2-9 | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60+ |
|---------|-------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|
| Enuresi | 0,00% | 0,00% | 16,67% | 16,67% | 16,67% | 0,00% | 33,33% | 16,67% |

Non sono noti i dati relativi alla gravità della manifestazione.



FIGURA 10.

Andamento dei casi di enuresi con asenapina. *Performance of the cases of enuresis with asenapine.*

TABELLA III.Affinità recettoriali dei farmaci antipsicotici. *Receptor affinity of antipsychotic drugs.*

| Recettore | Ki (nmol/L) | | | | | | | | | | | |
|--------------------|-------------|--------|---------|-----|------|--------|------|---------|-------|------|------|------|
| | ARI | OLA | RIS | PAL | QUE | ZIP | CLO | HAL | ASE | BIF | ILO | NEM |
| D ₁ | | 31 | 430 | | 455 | 525 | 85 | 210 | 1,4 | | 216 | |
| D ₂ | 0,34 | 11 | 4 | 4,8 | 160 | 5 | 125 | 0,7 | 1,3 | 3,2 | 21,4 | 0,16 |
| D ₃ | 0,8 | 49 | 10 | 6,9 | 340 | 7 | 473 | 2 | 0,42 | 0,6 | 7,1 | 0,26 |
| D ₄ | 44 | 27 | 9 | 30 | 1600 | 32 | 9-12 | 3 | 1,1 | 1,6 | 25 | 0,31 |
| 5-HT _{1A} | 1,7 | > 1000 | 210 | 590 | 2450 | 3 | 770 | 1100 | 2,7 | 10,0 | 93,1 | 1,8 |
| 5-HT _{2A} | 3,4 | 4 | 0,5 | 1,0 | 220 | 0,4 | 12 | 45 | 0,07 | >> | 5,6 | 9,4 |
| 5-HT _{2C} | 15 | 11 | 25 | | 615 | 1 | 8 | > 10000 | 0,034 | >> | 42,8 | |
| α1-adrenergico | 57 | 19 | 0,7 | | 7 | 11 | 7 | 6 | 1,2 | >> | 0,4 | |
| H ₁ | 61 | 7 | 20 | 32 | 11 | 50 | 6 | 440 | 1,0 | >> | | |
| M ₁ | >> | 2 | > 10000 | | 120 | > 1000 | 1,9 | > 1500 | >> | >> | 4898 | |

5-HT: serotoninergico; ARI: aripiprazolo; ASE: asenapina; BIF: bifeprunox; CLO: clozapina; D: dopaminergico; H: istamina; HAL: aloperidolo; ILO: iloperidone; Ki: costante di dissociazione; M: muscarinico; NEM: nemonapride; OLA: olanzapina; PAL: paliperidone; QUE: quetiapina; RIS: risperidone; ZIP: ziprasidone; >>: indica una Ki molto elevata, quindi una non apprezzabile affinità per il recettore.

Sapore sgradevole

Purtroppo non esiste un vero rimedio anche perché la finestra dei dieci minuti dopo l'assunzione del farmaco deve essere assolutamente rispettata. La disgeusia è descritta nel riassunto delle caratteristiche del prodotto con frequenza comune. È dovuta al principio attivo in quanto il placebo della compressa di asenapina (contenente i soli eccipienti) non determina analoga sensazione. Di solito è di entità modesta e tende a regredire con il prosieguo della cura.

Poiché asenapina ha proprietà anestetiche sono state descritte anche anestesia e ipoestesia della lingua.

Reazioni allergiche

L'incidenza è sotto lo 0,1%. In tema di reazioni allergiche, la *US Food and Drug Administration* (FDA) afferma che sono stati descritti 52 casi di reazioni allergiche gravi nel periodo compreso tra l'agosto 2009 e il giugno 2011, relativamente a 235.000 prescrizioni dispensate a circa 87.000 pazienti.

Si è trattato di reazioni da ipersensibilità di tipo I che possono generalmente comprendere anafilassi, angioedema, ipotensione arteriosa, tachicardia, gonfiore della lingua, dispnea, broncospasmo o rash cutaneo. I casi descritti con asenapina sono stati in linea con questi segni e sintomi e, in diversi casi, si sono verificate più di una singola reazione allergica nello stesso paziente. In otto casi la reazione allergica si è verificata dopo una singola dose di asenapina.

Le reazioni di ipersensibilità di tipo I solitamente richiedono una storia di pregressa esposizione al farmaco. Comun-

que, l'assenza di chiare informazioni anamnestiche circa un precedente trattamento con asenapina o la possibilità di ipersensibilizzazione crociata con un altro composto (peraltro al momento non noto), non consente di escludere con sicurezza la comparsa di reazioni allergiche.

Dei 52 casi, 15 hanno avuto la risoluzione dei sintomi dopo la sospensione del trattamento con asenapina; in due di essi i sintomi sono ricomparsi dopo riesposizione al farmaco. In 19 casi si è resa necessaria l'ospedalizzazione.

L'FDA ha messo a punto una serie di avvertenze, rivolte agli operatori sanitari e ai pazienti per prevenire (anamnesi positiva per reazioni allergiche e ipersensibilità al farmaco) riconoscere precocemente (comparsa di difficoltà respiratorie, di gonfiore al viso, alla lingua e alla gola, sensazione di stordimento o prurito) e segnalare al più presto il sospetto di reazione allergica²¹.

6. Switch

Inizialmente, è importante porsi la domanda sul perché sia opportuno effettuare lo switch e creare una ipotesi di base.

Nello switch da altri antipsicotici ad asenapina, si applicano le linee guida generali che regolano questa materia anche per gli altri antipsicotici. È fondamentale tenere in considerazione le differenze farmacodinamiche e farmacocinetiche (grado di affinità recettoriale, attività intrinseca ed emivita) dei singoli antipsicotici al fine di adottare la strategia di switch migliore.

Ad esempio, possono verificarsi fenomeni di rebound do-

TABELLA IV.

Effetto del blocco di alcuni recettori ed effetti collaterali che possono risultare dalla sospensione/rebound da switch. *Effect of blocking certain receptors and side effects that may result from the suspension/rebound to switch.*

| Recettore | Effetti del blocco | Potenziali effetti da sospensione/rebound |
|---------------------------------------|---|--|
| D ₂ | Antipsicotico, antimaniacale, antiaggressività, EPS/acatisia | Psicosi, mania, agitazione, acatisia, discinesia da sospensione |
| α ₁ | Ipotensione posturale, vertigini, sincope | Tachicardia, ipertensione |
| α ₂ | Antidepressivo, aumento della vigilanza, ipertensione | Ipotensione |
| H ₁ | Ansiolitico, sedativo, induzione del sonno, incremento ponderale, anti-EPS/acatisia | Ansia, agitazione, insonnia, irrequietezza, EPS/acatisia |
| M ₁ (centrali) | Riduzione memoria e cognizione, secchezza delle fauci, anti-EPS/acatisia | Agitazione, confusione, psicosi, ansia, insonnia, scialorrea, EPS/acatisia |
| M ₂₋₄ (periferici) | Visione offuscata, stipsi, ritenzione urinaria, tachicardia, ipertensione | Diarrea, sudorazione, nausea, vomito, bradicardia, ipotensione, sincope |
| 5HT _{1A} (agonismo parziale) | Ansiolitico, antidepressivo, anti-EPS/acatisia | Ansia, EPS/acatisia |
| 5HT _{2A} | Anti-EPS/acatisia, antipsicotico | EPS/acatisia, psicosi |
| 5HT _{2C} | Aumento dell'appetito/peso(?) | Riduzione dell'appetito (?) |

paminergico, se il livello di occupazione dei recettori D2 non risulta costante nel tempo come quando lo switch è tale per cui il nuovo antipsicotico è sottodosato o assorbito in modo incompleto o quando vi è un passaggio brusco da un antipsicotico a breve emivita a uno con lunga emivita o quando si passa da un potente dopamino-antagonista a uno debole o a un agonista parziale (Tab. IV).

La destabilizzazione da switch si verifica anche quando il passaggio troppo rapido avviene da antipsicotici a elevate affinità istaminergica e/o colinergica ad altri con debole affinità per questi recettori.

In considerazione del profilo farmacodinamico, il rapporto di asenapina con i principali altri antipsicotici, in caso di switch, è riportato in Figura 11. Nella colonna centrale della figura, sono visibili gli antipsicotici che hanno la stessa affinità di asenapina per i recettori elencati sul margine sinistro dell'immagine. Nella colonna di sinistra, sono visibili gli antipsicotici con una minore affinità rispetto ad asenapina, mentre nella colonna di destra sono visibili gli antipsicotici con una maggiore affinità rispetto ad asenapina.

Tranne che in caso di eventi avversi gravi, che richiedono un'immediata sospensione del farmaco antipsicotico in corso, lo switch brusco (detto di "stop e start") è da evitare. Il modo migliore per minimizzare il rischio di rebound in corso di switch tra antipsicotici che differiscono significativamente in termini farmacodinamici e farmacocinetici è quello di eseguire un overlapping o "plateau" cross-titration o switch. Questa strategia è generalmente appropriata e consiste nell'aggiungere il nuovo antipsicotico al precedente per un periodo di tempo più o meno lungo (Tab. V) per poi iniziare la riduzione

del primo antipsicotico. Di grandissimo aiuto sarebbero i valori delle concentrazioni plasmatiche iniziali; nel caso in cui il TDM (*therapeutic drug monitoring*) fosse disponibile, sarebbe di altissima rilevanza clinica ²⁶.

Cazorla et al. (2012) hanno realizzato una post-hoc analisi sulla base di alcuni studi registrativi di asenapina che hanno visto uno switch da altri antipsicotici ad asenapina in un totale di 485 pazienti. La modalità di switch era predefinita e si è svolta in un periodo di 4 settimane, durante il quale tutti gli antipsicotici per-switch sono stati sospesi. La prima dose di asenapina è stata co-somministrata con il trattamento in corso senza che esso venisse modificato. Successivamente, il precedente antipsicotico è stato ridotto fino a essere sospeso, nell'arco dei 28 giorni, secondo il giudizio del medico. Il limite di questi dati è che derivano da studi sperimentali, con protocollo pre-definito; nella pratica clinica può essere indicata una maggiore flessibilità ²².

Switch da depot

Nel già citato articolo di Cazorla era compreso anche lo switch ad asenapina (60 pazienti) da antipsicotici depot di prima generazione (flufenazina decanoato, flupentixolo decanoato, zuclopentixolo decanoato, aloperidolo decanoato, perfenazina enantato e perfenazina decanoato). L'ultima iniezione di depot è stata somministrata non più di un ciclo prima dell'inizio dello switch.

In linea di massima si consiglia di iniziare a somministrare il nuovo antipsicotico orale (ad esempio asenapina) in contemporanea con l'ultima fiala di depot ²². A giudizio del medico si può somministrare mezza fiala di depot in occasione del ciclo successivo.

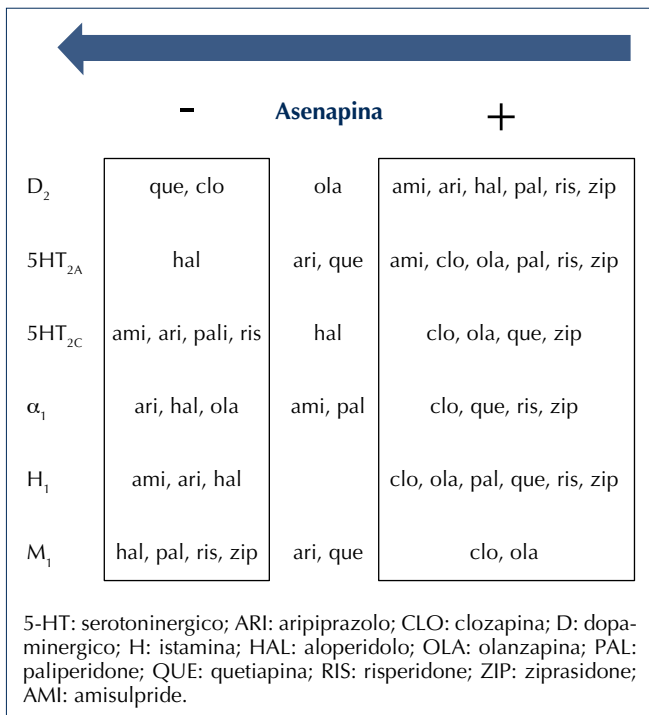


FIGURA 11. Affinità recettoriali dell'asenapina in confronto ad altri antipsicotici. *Asenapina receptor affinity in comparison to other antipsychotics.*

Effetti rebound

Lo switch rapido, tranne che in presenza di problemi di tollerabilità, è da evitare. In caso contrario si corre il rischio di effetti rebound secondari alla scopertura improvvisa di recettori fino ad allora bloccati dal precedente antipsicotico.

Switch da politerapia

In caso di switch da politerapia occorre considerare le dosi, la durata di trattamento e le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche di tutti i farmaci utilizzati prima dello switch.

7. Condizioni particolari

In caso di intervento chirurgico in anestesia totale

Si consiglia di sospendere gradualmente (in un paio di giorni) asenapina in modo da non esservi trattamento in atto il giorno dell'intervento, per poi riprendere il giorno successivo ai dosaggi precedentemente consolidati.

Le interazioni farmacocinetiche di asenapina sono conosciute. Sono stati eseguiti test standard di interazione con farmaci noti per interferire con le vie metaboliche di asenapina. In corso di anestesia possono essere usati farmaci (per esempio narcotici, miorilassanti con un impatto cardiottossico, ecc.) non testati per la loro interazione con asenapina e in considerazione della delicatezza dell'atto anestesilogico, è consigliabile sospendere il trattamento con asenapina il giorno dell'intervento chirurgico.

8. Dosaggio e somministrazione

Gli antipsicotici si accumulano nel cervello (organo bersaglio) e vengono rimossi dai relativi recettori in tempi più lunghi di quanto avvenga nel plasma ma in modo generalmente correlato alla clearance plasmatica. I farmaci con emivita plasmatica superiore a dodici ore possono solitamente essere somministrati in singola dose giornaliera, con ragionevoli garanzie di efficacia e tollerabilità. Tra gli antipsicotici, a questa regola fa eccezione il risperidone che ha un'emivita di tre ore

TABELLA V. Raccomandazioni utili in caso di switch ²⁷. *Recommendations useful in case of switch ²⁷.*

| Argomento | Raccomandazione |
|---|---|
| Metodo di switch | Titolazione crociata Sovrapposizione e successiva riduzione (plateau) |
| Durata preferibile dello switch | 4-5 settimane (tutti gli antipsicotici) 7-8 settimane (clozapina) |
| Fattori che consigliano un'ulteriore gradualità nei tempi di switch | <ul style="list-style-type: none"> • Storia di violenza o aggressività • Rischio suicidario • Decorso grave del disturbo • Precedente antipsicotico assunto a dosi elevate • Limitata possibilità di monitoraggio clinico • Preferenze del paziente o dei caregiver • Presenza di life stressor • Limitato supporto sociale |

ma che viene trasformato nel metabolita 9-idrossirisiperidone (paliperidone) che ha un'emivita di 18 ore. Nella Figura 12 è riportata la frequenza di somministrazione giornaliera dei principali antipsicotici in relazione alla loro emivita.

Asenapina ha un'emivita di ventiquattro ore e quindi potrebbe essere tranquillamente somministrata, da un punto di vista farmacocinetico, una volta al giorno. Le ragioni della doppia somministrazione risiedono nell'opportunità di minimizzare alcuni effetti indesiderati quali sedazione o ipotensione, che possono essere ridotti dimezzando la dose assunta.

La mono-somministrazione serale di asenapina può essere utile nei soggetti che risentono maggiormente dell'effetto sedativo del farmaco ed è giustificata dall'emivita di 24 ore.

Se un soggetto risente troppo della sonnolenza e al mattino lavora è possibile, per non fare una sola somministrazione al giorno, somministrare asenapina dopo pranzo e dopo cena, ciò rientra nell'ottica di personalizzare la farmacoterapia.

Nella prospettiva di una maggiore flessibilità posologica, possono essere combinate anche le compresse da 5 mg e da 10 mg. Diversamente da altri antipsicotici (ad esempio quetiapina), asenapina possiede, al momento, un numero limitato di opzioni posologiche (compresse da 5 mg e 10 mg). Gli studi sono stati condotti con la somministrazione due volte al giorno di compresse della stessa dose.

Soggetti anziani con disturbi comportamentali

Non sono al momento disponibili informazioni sull'uso del farmaco nei disturbi comportamentali degli anziani. Gli unici dati disponibili sull'uso di asenapina in soggetti anziani sono quelli relativi alle psicosi e in particolare al disturbo bipolare¹². Molti antipsicotici di seconda generazione sono utilizzati a basse dosi nel trattamento del BPSD (*Oral and Psychological Symptoms of Dementia*). Come elemento di comparazione posologica tra asenapina e questi altri antipsicotici atipici si può fare riferimento alle DDD (*Defined Daily Dose*). Ad esempio, 25 mg di quetiapina corrispondono a 0,125 mg di asenapina (un quarto di compressa da 5 mg), per questo limite l'asenapina al momento non ha indicazioni in questo campo.

Assunzione sublinguale

In questo caso l'asenapina perde di efficacia. Asenapina è una molecola suscettibile a un elevato metabolismo epatico di primo passaggio. Ne consegue che la biodisponibilità del farmaco (quota di principio attivo presente nel plasma rispetto alla dose assunta), dopo somministrazione orale, è pari al 2%. Per questo motivo asenapina viene somministrata per via sublinguale, con un aumento della biodisponibilità al 35%²⁵.

La somministrazione sublinguale può comportare qualche difficoltà pratica di assunzione e non è da escludere che venga effettuata in modo inappropriato.

Gerrits et al., allo scopo di determinare se il profilo farmacocinetico di asenapina varia a seconda che la com-

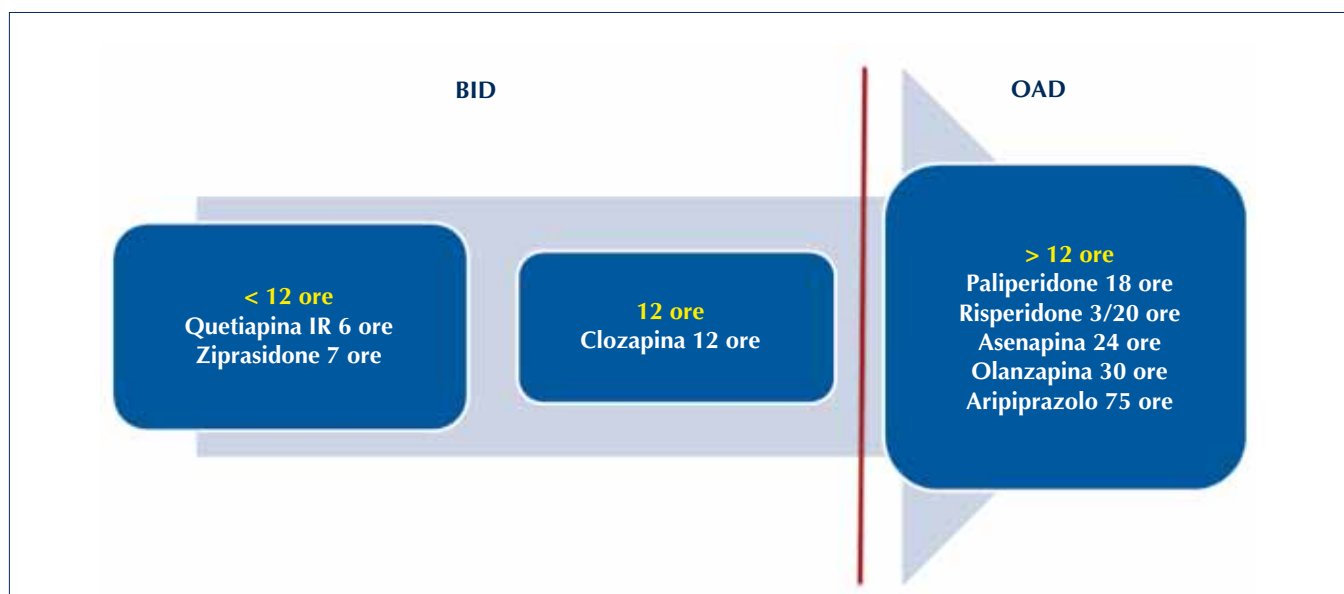


FIGURA 12.

Elaborazione grafica della Tabella "Parametri farmacocinetici per i nuovi antipsicotici" da Preskorn²⁸. *Graphics processing of Table "Pharmacokinetic Parameters for new antipsychotics" from Preskorn²⁸.*

pressa venga posizionata, anziché in sede sublinguale, a livello buccale o sopra la lingua, hanno confrontato le curve farmacocinetiche derivanti da questi tre diversi tipi di somministrazione. Da questo studio è emerso che con la somministrazione buccale l'area sotto la curva ($AUC_{0-\infty}$) e il picco di concentrazione (C_{max}) sono stati, rispettivamente, del 24%, e del 19% più elevati di quelli ottenuti per via sublinguale. Invece, con la somministrazione supralinguale l' $AUC_{0-\infty}$ e il C_{max} sono stati il 6% e il 13% inferiori della via sublinguale. Per definizione, la bioequivalenza si configura quando entrambi i parametri ($AUC_{0-\infty}$ e C_{max}) si mantengono entro il più o meno 20% rispetto alla curva di riferimento. Pertanto, solo la via supralinguale è risultata bioequivalente a quella sublinguale (Fig. 2)⁴.

La compressa di asenapina, una volta somministrata per via sublinguale, si scioglie rapidamente. L'assunzione di liquidi può rimuovere asenapina prima che sia stata completamente assorbita. L'effetto dell'assunzione di liquidi dopo somministrazione di asenapina è stata testata a distanza di 2, 5, 10 e 30 minuti. Dopo 2 minuti la riduzione dell' AUC o del C_{max} è stata di circa l'80% rispetto ai valori massimi rilevati in assenza di liquidi. L'assunzione di acqua dopo 5 minuti ha portato a una riduzione di circa il 10% dell' AUC , mentre non ci sono state variazioni nella biodisponibilità del farmaco per tempi di osservazione più lunghi⁵.

Né il riassunto delle caratteristiche del prodotto né il foglietto illustrativo controindicano la divisione della compressa. Peraltro, la compressa di asenapina è priva di tacca di divisione ed è estremamente friabile, con conseguente rischio di divisione incongrua. Sul piano farmacocinetico non vi sono controindicazioni alla divisione non essendo la compressa di asenapina gastroprotetta o a lento rilascio, ecc.

Dosaggio di mantenimento

Nella pratica clinica è sensato che il dosaggio venga adeguato alle circostanze delle condizioni cliniche; anche se gli studi clinici sono stati condotti a dosi fisse (rispettivamente 10 mg x due volte al giorno e 5 mg x due volte al giorno).

Dosaggio in caso di viraggio in depressione

Inizialmente si riduce. In linea puramente teorica, in base al grado di affinità di asenapina per i vari tipi recettoriali, è ipotizzabile che a dosi elevate prevalga l'effetto antimaniacale (mediato dall'antagonismo sui recettori D_2) e a dosi inferiori il farmaco interagisca maggiormente con i recettori della serotonina (maggiormente coinvolti nell'effetto antidepressivo). Pertanto, il profilo farmacodinamico di asenapina potrebbe suggerire l'opportunità di ridurre il dosaggio del farmaco nel caso che si configuri

una tendenza al viraggio depressivo ma non esistono prove sperimentali o cliniche al riguardo.

Dosaggio per ipotetica azione antidepressiva

Anche solo a 5 mg/die. In linea puramente teorica, in base al grado di affinità di asenapina per i vari tipi recettoriali, è ipotizzabile che a dosi elevate prevalga l'effetto antimaniacale (mediato dall'antagonismo sui recettori D_2) e a dosi inferiori il farmaco interagisca maggiormente con i recettori della serotonina (maggiormente coinvolti nell'effetto antidepressivo). Pertanto, il profilo farmacodinamico di asenapina potrebbe suggerire la possibilità di ottenere un'azione antidepressiva prevalentemente con i bassi dosaggi, ma non esistono prove sperimentali o cliniche al riguardo.

Dosaggio per schizofrenia

Nel trattamento della schizofrenia acuta l'asenapina va utilizzata alla dose iniziale di 5 mg x due volte al giorno per via sublinguale. La stessa posologia è indicata come dose raccomandata, mentre quella massima consentita è di 10 mg x due volte al giorno per via sublinguale. Nella fase di mantenimento del trattamento della schizofrenia, la dose starter è di 5 mg x due volte al giorno per via sublinguale, mentre quella raccomandata e la massima consentita sono di 10 mg x due volte al giorno per via sublinguale. Negli Stati Uniti la *Food and Drug Administration* (FDA) ha autorizzato la commercializzazione dell'asenapina anche per il trattamento acuto e di mantenimento della schizofrenia, oltre che degli episodi maniacali e misti in corso di disturbo bipolare di tipo I².

9. Ulteriori

Esami di laboratorio da richiedere prima e durante il trattamento.

Non è prevista l'esecuzione di esami di laboratorio o strumentali (ad esempio ECG) prima o durante il trattamento con asenapina. Il rischio di alterazioni metaboliche (non comuni secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto) possono rendere utile l'esecuzione di controlli ematologici.

Abuso di alcol e nicotina

Non ci sono lavori sull'uso di asenapina in soggetti abusatori di alcol o nicotina. Per quest'ultima non risulta che il fumo possa interferire con il metabolismo epatico del farmaco.

Aspetto sui trigliceridi e sul colesterolo

Gli antipsicotici di seconda generazione, soprattutto quelli di tipo multirecettoriale, possono influenzare le concentrazioni ematiche di trigliceridi e del colesterolo,

soprattutto a causa del loro antagonismo per alcuni recettori della serotonina (ad esempio 5HT_{2c}). Anche asenapina è attiva su questi recettori. In confronto a olanzapina, in studi a 3 settimane, asenapina è risultata meglio tollerata in questi parametri (Figg. 13, 14).

Reazioni avverse su quali casi con maggiore frequenza di ipotensione ortostatica

Il termine "ipotensione ortostatica" indica una diminuzione, rispetto ai valori determinati con il paziente in posizione seduta o supina, della pressione arteriosa sistolica di almeno 20 mmHg, o della pressione arteriosa diastolica di almeno 10 mmHg, che si manifesta entro 3 minuti dopo l'assunzione della stazione eretta. La condizione è dovuta a una risposta fisiologica inadeguata a modificazioni posturali della pressione arteriosa. Le possibili cause di ipotensione ortostatica comprendono condizioni di disidratazione o emorragie, alterazioni dei sistemi nervoso, cardiovascolare o endocrino; assunzione di diverse classi di farmaci. In generale si assiste a una alterazione dei meccanismi fisiologici di compenso barorecettoriali, più frequenti nei soggetti anziani, affetti da malattia di Parkinson o diabetici. I farmaci antagonisti dei recettori

α -adrenergici possono determinare non raramente ipotensione ortostatica, tra questi gli antipsicotici, compresa l'asenapina. È opportuno prestare attenzione quando si somministra asenapina nei soggetti a rischio o in concomitanza di altri farmaci ad azione antiadrenergica²⁴.

Acido valproico e asenapina con peggioramento stabilizzazione

Asenapina è stata studiata in associazione con acido valproico così come con placebo. Anche se non vi sono state differenze significative tra i due tipi di associazione, è stato possibile rilevare un trend a favore dell'associazione asenapina + litio rispetto a quella asenapina + valproato. Non è noto se la responsabilità di questa potenziale minore efficacia sia da attribuire ai singoli farmaci o all'associazione stessa¹⁰.

Conclusioni

Quando i farmaci vengono immessi in commercio, le uniche informazioni disponibili sono quelle degli studi di registrazione, condotti in un setting sperimentale, solitamente distante dalla realtà clinica di tutti i giorni. Riteniamo che effettuare un'analisi critica di questi dati, condur-

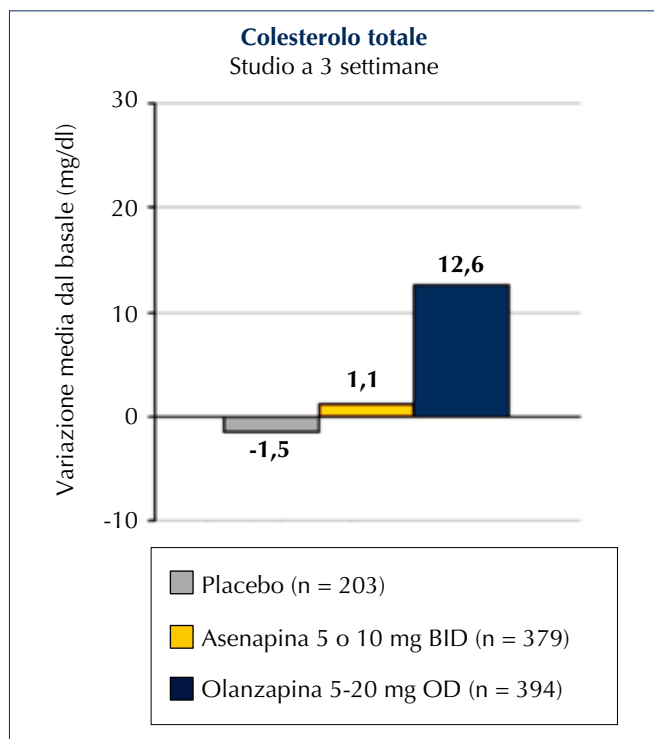


FIGURA 13.

Valori del colesterolo dopo trattamento con asenapina, olanzapina e placebo, in uno studio a 3 settimane. *Cholesterol values after treatment with asenapine, olanzapine and placebo, in a study to 3 weeks.*

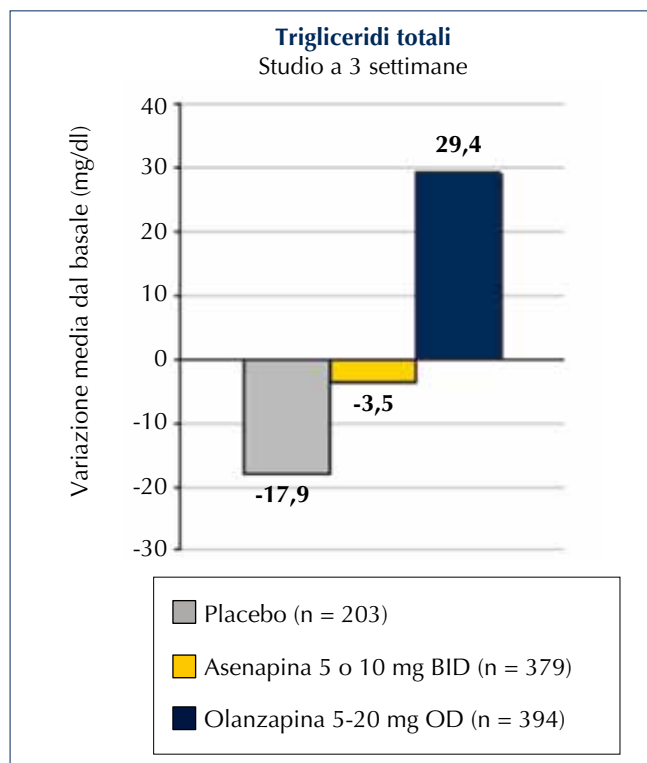


FIGURA 14.

Valori dei trigliceridi dopo trattamento con asenapina, olanzapina o placebo, in uno studio a 3 settimane. *Triglycerides after treatment with asenapine, olanzapine or placebo, in a study to 3 weeks.*

re correlazioni tra farmacologia e clinica e leggere tutte queste informazioni con la lente delle prime esperienze di uso del farmaco possa essere utile per comprendere e utilizzare meglio un nuovo farmaco. La nostra attenzione si è appuntata sull'asenapina che è il più recente tra gli antipsicotici immessi in commercio nell'ultimo periodo. Speriamo che questo lavoro possa risultare utile e favorevole per il lettore.

Conflitto di interessi

Il prof./dott. Andreas Conca ha ricevuto grant di ricerca e/o è stato consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati da Janssen, Eli Lilly, Astra Zeneca, Outsuka, Bristol Myers Squibb, Angelini, Lundbeck.

Bibliografia

- 1 Bishara D, Taylor D. *Upcoming agents for the treatment of schizophrenia: mechanism of action, efficacy and tolerability*. London, UK: Pharmacy Department, Maudsley Hospital, 2008.
- 2 FDA Psychopharmacology Drugs Advisory Committee Meeting, SHAPRIS® (Asenapine) Sublingual Tablets (NDA 22-117), 30 July 2009.
- 3 Shahid M, Walker GB, Zorn SH, et al. *Asenapine a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature*. J Psychopharmacol 2009;23:65-73.
- 4 Gerrits M, de Greef R, Peeters P. *Effect of absorption site on the pharmacokinetics of sublingual asenapine in healthy male subjects*. Biopharm Drug Dispos 2010;31:351-7.
- 5 Bartlett JA, van der Voort Maarschalk K. *Understanding the oral mucosal absorption and resulting clinical pharmacokinetics of asenapine*. AAPS PharmSciTech 2012;13:1110-5.
- 6 van de Wetering-Krebbers SF, Jacobs PL, Kemperman GJ, et al. *Metabolism and excretion of asenapine in healthy male subjects*. Drug Metab Dispos 2011;39:580-90.
- 7 Fagiolini A, Forgione RN, Morana B, et al. *Asenapine for the treatment of manic and mixed episodes associated with bipolar I disorder: from clinical research to clinical practice*. Expert Opin Pharmacother 2013;14:489-504.
- 8 Peeters P, Bockbrader H, Spaans E, et al. *Asenapine pharmacokinetics in hepatic and renal impairment*. Clin Pharmacokinet 2011;50:471-81.
- 9 Stoner SC, Pace HA. *Asenapine: a clinical review of a second-generation antipsychotic*. Clin Ther 2012;34:1023-40.
- 10 Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, et al. *Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder, results of a 12-week core study and 40-week extension*. J Clin Psychopharmacol 2012;32:46-55.
- 11 Azorin JM, Sapin C, Weiller E. *Effect of asenapine on manic and depressive symptoms in bipolar I patients with mixed episodes: results from post hoc analyses*. J Affect Disord 2013;145:62-9.
- 12 Baruch Y, Tadger S, Plopsi I, et al. *Asenapine for elderly bipolar manic patients*. J Affect Disord 2013;145:130-2.
- 13 McIntyre RS, Tohen M, Berk M, Zhao J, et al. *DSM-5 mixed specifier for manic episode: evaluating the effects of depressive features on severity and treatment outcome using asenapine clinical trial data*. J Affect Disord 2013;150:378-83.
- 14 de Greef R, Maloney A, Olsson-Gisleskog P, et al. *Dopamine D2 occupancy as a biomarker for antipsychotics: quantifying the relationship with efficacy and extrapyramidal symptoms*. AAPS J 2011;13:121-30.
- 15 Young AH, Altamura AC, González-Pinto AM, et al. *Use of asenapine in clinical practice for the management of bipolar mania*. J Psychopharmacol 2013;27(4 Suppl):3-13.
- 16 Cazorla P, Zhao J, Szegedi A. *Incidence, onset and duration of treatment-emergent somnolence with asenapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder*. CNS Spectrums 2012;17(1).
- 17 Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S, et al. *Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study*. Eur Psychiatry 2006;21:251-8.
- 18 Chapel S, Hutmacher MM, Bockbrader H, et al. *Comparison of QTc data analysis methods recommended by the ICH E14 guidance and exposure-response analysis: case study of a thorough QT study of asenapine*. Clin Pharmacol Ther 2011;89:75-80.
- 19 Kane JM, Cohen M, Zhao J, et al. *Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial patients with acute exacerbation of schizophrenia*. J Clin Psychopharmacol 2010;30:106-15.
- 20 Zhao J, Cazorla P, Schoemaker J, et al. *Weight change and metabolic effects of asenapine in placebo- or olanzapine-controlled studies*. Eur Psychiat 2011;26(Suppl 1):250.
- 21 FDA Drug Safety Communication. *Serious allergic reactions reported with the use of Saphris (Asenapine maleate) - 01/09/2011*.
- 22 Cazorla P, Mackle M, Zhao J, et al. *Safety and tolerability of switching to asenapine from other antipsychotic agents: pooled results from two randomized multicenter trials in stable patients with persistent negative symptoms in schizophrenia*. Neuropsychiatr Dis Treat 2012;8:247-57.
- 23 www.ehealthme.com/one-stop-drug-risk-analysis-and-management
- 24 Lanier JB, Mote MB, Clay EC. *Orthostatic hypotension*. Am Fam Physician 2011;85:527-36.
- 25 Potkin SG, Cohen M, Panagides J. *Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial*. J Clin Psychiatry 2007;68:1492-500.
- 26 Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. *AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011*. Pharmacopsychiatry 2011;44:195-235.
- 27 Correll CU. *From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics*. Eur Psychiatry 2010;25(Suppl 2):S12-21.
- 28 Preskorn SH. *Clinically important differences in the pharmacokinetics of the ten newer "atypical" antipsychotics: Part 2. Metabolism and elimination*. J Psychiatr Pract 2012;18:361-8.