- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.218.28 Sat, 12 Oct 2024, 07:01:04

Principi di farmacodinamica e farmacocinetica nello switch tra antipsicotici: focus su cariprazina

Principles of pharmacodynamics and pharmacokinetics in switch between antipsychotics: focus on cariprazine

ANDREA FAGIOLINI[1*], SIMONE BOLOGNESI[1], ARIANNA GORACCI[1], BRUNO BECCARINI CRESCENZI[1], ALESSANDRO CUOMO[1,2]
*E-mail: andreafagiolini@gmail.com

[1]Dipartimento di Medicina Molecolare, Divisione di Psichiatria, Università di Siena
[2]Dipartimento di Salute Mentale, Divisione di Psichiatria, Lombardy Health System, Mantova

RIASSUNTO. Cariprazina {RGH-188; trans-N- [4- [2- [4- (2,3-diclorofenil) piperazin-1-il] etil] cicloesil] -N_, N_-dimetilurea cloridrato} è un antipsicotico atipico di nuova generazione, con un originale profilo farmacodinamico e farmacocinetico. Cariprazina ha due metaboliti attivi, uno dei quali ha un'emivita di 1-3 settimane, che è la più lunga di qualsiasi antipsicotico atipico, con emivita effettiva funzionale totale (cariprazina più due metaboliti) di 7 giorni. Il farmaco mostra un'affinità che è circa 10 volte più alta per i recettori D3 che per D2 (rispettivamente pKi 10,07 e 9,31). L'affinità per D3 è superiore all'affinità della stessa dopamina. Cariprazina mostra inoltre un'elevata affinità per i recettori 5-HT2B (pKi 9,24), con antagonismo puro. Cariprazina è un agonista parziale e ha un'affinità significativa, ma inferiore all'affinità per D3, sui recettori 5-HT1A (pKi 8,59). Agendo su D3 e 5-HT1, cariprazina migliora i sintomi negativi, l'anedonia e i deficit cognitivi. L'affinità per i recettori 5-HT2A (pKi 7,73), H1 (pKi 7,63) e 5-HT2C (pKi 6,87) è inferiore, così come minori sono le affinità per i recettori adrenergici, istaminergici e colinergici, recettori che sono spesso responsabili di effetti collaterali. Grazie al profilo di tollerabilità (sicurezza cardiovascolare, bassa probabilità di dare sedazione e iperprolattinemia, basso rischio metabolico), insieme alla sua peculiare efficacia sui sintomi negativi e alla sua lunga emivita, che spesso migliora la scarsa aderenza, cariprazina è un candidato valido per il passaggio da un antipsicotico inefficace (o parzialmente efficace, con particolare riferimento ai sintomi negativi), poco tollerato, o assunto con una scarsa aderenza. Questo articolo esamina le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di cariprazina e discute le loro implicazioni in termini di identificazione dei pazienti che possano beneficiare di un passaggio a cariprazina, e della migliore strategia per completare lo switch con successo.

PAROLE CHIAVE: cariprazina, switch, titolazione, schizofrenia, D3, aderenza.

SUMMARY. Cariprazine {RGH-188; trans-N-[4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]ethyl]cyclohexyl]-N_,N_-dimethylurea hydrochloride}, is a newer generation atypical antipsychotic with a unique and pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. Cariprazine has two active metabolites, one of which has a half-life of 1-3 weeks, which is the longest of any atypical antipsychotic. The functional total half life is 7 days. The medication shows an affinity which is approximately 10-fold higher for human D3 versus human D2 receptors (pKi 10.07 and 9.31, respectively). The affinity for D3 is higher than the affinity of dopamine itself. It also displays high affinity at 5-HT2B receptors (pKi 9.24) with pure antagonism. Cariprazine is a partial agonist and has significant, yet lower than the affinity for D3, affinity at 5-HT1A receptors (pKi 8.59). The affinity for 5-HT2A (pKi 7.73), H1 (pKi 7.63) and 5-HT2C (pKi 6.87) receptors is lower. By acting on D3Rs and 5-HT1, cariprazine ameliorates negative symptoms, anhedonia and cognitive deficits. Cariprazine shows lower affinities for adrenergic, histaminergic, and cholinergic receptors, which are often responsible for antipsychotic side effects. Because of its relatively benign tolerability profile (cardiovascular safety, low likelihood to give sedation or hyperprolactinemia, relatively low metabolic risk), along with its peculiar efficacy on negative symptoms and its long half-life, which often mitigates some of the effects of partial adherence, cariprazine is a valid candidate for a switch from an antipsychotic that is ineffective (or partially effective, with special reference to negative symptoms), is giving side effects or it being taken with a scarce adherence. This paper evaluates the pharmacokinetic and pharmacodynamic which can inform the choice of cariprazine as a candidate for a switch and the strategy to follow for a successful outcome, while the switch is being established.

KEY WORDS: cariprazine, switch, titration, schizophrenia, D3, adherence.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.218.28 Sat, 12 Oct 2024, 07:01:04

INTRODUZIONE

Cariprazina ha dimostrato efficacia e buona tollerabilità nel trattamento della schizofrenia e può dunque essere utilizzata come trattamento di scelta iniziale, o come terapia in sostituzione di altri antipsicotici, come esemplificato nel box sottostante:

- ► per pazienti che abbiano mostrato un miglioramento dei sintomi positivi ma continuino ad avere sintomi negativi disabilitanti, come la compromissione della cura di sé e delle relazioni interpersonali[1];
- ► per pazienti che abbiano avuto effetti collaterali da altri antipsicotici[2];
- ► per pazienti con aderenza parziale, farmacologica o non farmacologica (per es., pazienti con aderenza parziale ai programmi riabilitativi, che possono beneficiare degli effetti sui sintomi negativi e cognitivi)[2];
- ► per pazienti con schizofrenia e abuso di sostanze (sebbene le proprietà benefiche di cariprazina in quest'ultimo caso non siano ancora state studiate in modo esteso nell'uomo)[2].

Oltre a un'efficacia sui sintomi positivi, infatti, cariprazina ha dimostrato una peculiare efficacia nel miglioramento dei sintomi negativi della schizofrenia, un buon profilo di tollerabilità, una lunga emivita che permette di mantenere l'efficacia e di evitare sintomi da sospensione in caso di aderenza parziale[2], e una potenziale capacità di ridurre il concomitante abuso di sostanze[3].

Il farmaco si caratterizza infatti per un'affinità per i recettori D3 che è nettamente più alta di quella degli altri antipsicotici, tipici e atipici, inclusi gli agonisti parziali della dopamina (aripiprazolo, brexpiprazolo), caratteristica che può essere utile per ridurre i sintomi negativi. In uno studio comparativo con risperidone, ratti con deficit cognitivi (per es., alterazioni di memoria di riconoscimento, apprendimento di inversione, interazione sociale e apprendimento delle regole) indotti dalla fenciclidina (PCP), quando trattati con cariprazina, hanno evidenziato miglioramento dei deficit e del comportamento sociale[3]. In un altro studio, i roditori che hanno ricevuto PCP combinato con l'isolamento sociale hanno dimostrato un'attività locomotoria anormale e compromissioni nel riconoscimento di nuovi oggetti, nella risposta condizionata al congelamento e nelle interazioni sociali. Dopo la somministrazione di cariprazina o aripiprazolo, i deficit del neurosviluppo si sono attenuati con entrambi i farmaci ma solo cariprazina ha dimostrato efficacia nel migliorare il comportamento prosociale, assimilabile a un sintomo negativo[5]. In un altro studio di confronto su roditori, cariprazina (ma non aripiprazolo) ha dimostrato una up-regulation dei recettori D3, altra condizione indicativa di potenziale beneficio per la depressione e i sintomi negativi[6]. In uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, i pazienti in trattamento con cariprazina hanno dimostrato un miglioramento dei sintomi negativi superiore a quello dei pazienti in trattamento con risperidone[1]. Inoltre, il gruppo con cariprazina ha dimostrato miglioramento del funzionamento, in particolare per quanto riguarda la cura di sé, le relazioni interpersonali e le attività socialmente utili. Oltre che per i pazienti con sintomi negativi, cariprazina può essere utile per i pazienti con schizofrenia e concomitante abuso di sostanze. In uno studio sui roditori, cariprazina è risultata efficace nel ridurre l'effetto gratificante della cocaina e nel prevenire le ricadute e segnali correlati dopo un periodo di ritiro dalla cocaina; ciò non è stato considerato dovuto a sedazione o danno motorio[3]. Questa riduzione nell'uso di sostanze e nella prevenzione delle ricadute da parte di cariprazina è stata attribuita a diversi fattori, incluso il suo agonismo parziale D2/D3. Resta comunque da verificare se il potenziale anti-abuso di cariprazina possa essere estrapolato all'uomo e ad altre droghe d'abuso.

Un'analisi *post hoc* di sicurezza/tollerabilità dei dati provenienti dai quattro studi in acuto di cariprazina nel programma di sviluppo clinico nella schizofrenia (NCT00404573; NCT00694707; NCT01104766; NCT01104779) a dosi di 1,5-3,0 4,5-6,0 e 9-12[a] mg/die ha dimostrato un buon profilo di tollerabilità (Tabella 1)[7]. L'incidenza di eventi avversi emergenti dal trattamento è stata simile a placebo per cariprazina 1,5-3,0 mg/die e superiore a placebo per cariprazina 4,5-6,0 e 9-12[a] mg/die. Una relazione dose-risposta è stata osservata per acatisia, sintomi extrapiramidali e aumento pressione diastolica. Le variazioni medie dei parametri metabolici erano generalmente simili nei pazienti trattati con cariprazina e con placebo. Non vi è stato alcun aumento del livello di prolattina o valore QTc superiore a 500 ms; sono stati osservati piccoli aumenti del peso corporeo medio (da 1 a 2 kg) rispetto a placebo. Nell'intervallo di dosi approvato dalla European Medicines Agency (EMA) e dalla Food and Drug Administration (FDA) (1,5-6 mg/die), cariprazina è risultata generalmente sicura e ben tollerata nei pazienti con schizofrenia[7]. In un'analisi *post hoc* su due studi a lungo termine (48 settimane), Nasrallah et al.[8] hanno valutato la sicurezza di cariprazina, assunta a dosi da 1,5 a 9[a] mg/die ed evidenziato che l'evento avverso che ha portato alla sospensione di ≥2% dei pazienti è stato l'acatisia. Gli eventi avversi più comuni (≥10%) sono risultati acatisia, insonnia, aumento di peso e cefalea. I livelli medi di prolattina sono diminuiti in tutti i gruppi di dosaggio (complessivamente, -15,4 ng/mL). Sono stati osservati cambiamenti clinicamente insignificanti nei livelli di aminotransferasi e fosfatasi alcalina; non è stata osservata alcuna relazione dose-risposta tra i gruppi. I livelli medi di colesterolo totale (-5,3 mg/dL), lipoproteine a bassa densità (-3,5 mg/dL) e lipoproteine ad alta densità (-0,8 mg/dL) sono diminuiti; non è stata osservata alcuna relazione dose-risposta per i parametri metabolici. La variazione media del peso corporeo era di 1,58 kg. I cambiamenti medi nei parametri cardiovascolari, inclusa la pressione arteriosa e il polso, non sono stati generalmente considerati clinicamente significativi.

Un altro potenziale motivo nella scelta di cariprazina in caso di switch da altro antipsicotico è la sua lunga emivita, che riduce una parte dei sintomi dovuti a aderenza parziale. Promuovere e garantire l'aderenza ai farmaci nei pazienti con schizofrenia è una sfida e l'aderenza può essere ostacolata da complessi regimi posologici, effetti avversi, sintomi positivi o negativi (inclusi deficit cognitivi) o mancanza di alleanza terapeutica. Cariprazina ha un'emivita di 1-3 settimane, e la sua permanenza in circolo è più lunga di quella di qualsiasi altro agente antipsicotico, se si escludono le formulazioni long-acting[9]. L'emivita effettiva (funzionale) e di circa 2 giorni per cariprazina e DCAR, 8 giorni per DDCAR ed e circa 1 settimana per cariprazina totale. La lunga emivita può dunque essere utile per i pazienti con aderenza parziale.

[a] Dosaggio non disponibile in Italia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.218.28 Sat, 12 Oct 2024, 07:01:04

Tabella 1. Effetti collaterali durante il trattamento in doppio cieco vs placebo.

		Dose giornaliera di cariprazina e campione totale			
Termini preferiti	Placebo (n=584)	1,5-3 mg[a] (n=539)	4,5-6 mg[a] (n=575)	9-12 mg[b] (n=203)	Overall (n=1317)
Incidenza di TEAE comuni (≥5% in qualsiasi gruppo) [n (%)]					
Sintomi extrapiramidali[c]	45 (7,7)	80 (14,8)	108 (18,8)	41 (20,2)	229 (17,4)
Mal di testa[d]	74 (12,7)	46 (8,5)	65 (11,3)	37 (18,2)	148 (11,2)
Insonnia[e]	64 (11,0)	65 (12,1)	74 (12,9)	23 (11,3)	162 (12,3)
Sonnolenza[f]	32 (5,5)	28 (5,2)	46 (8,0)	21 (10,3)	95 (7,2)
Acatisia	21 (3,6)	49 (9,1)	72 (12,5)	28 (13,8)	149 (11,3)
Costipazione	29 (5,0)	31 (5,8)	39 (6,8)	20 (9,9)	90 (6,8)
Dolore addominale[g]	28 (4,8)	17 (3,2)	25 (4,3)	15 (7,4)	57 (4,3)
Schizofrenia	47 (8,0)	24 (4,5)	24 (4,2)	6 (3,0)	54 (4,1)
Nausea	29 (5,0)	29 (5,4)	38 (6,6)	16 (7,9)	83 (6,3)
Irrequietezza	18 (3,1)	21 (3,9)	33 (5,7)	11 (5,4)	65 (4,9)
Ansia	24 (4,1)	31 (5,8)	27 (4,7)	6 (3,0)	64 (4,9)
Ipertensione[h]	6 (1,0)	13 (2,4)	15 (2,6)	13 (6,4)	41 (3,1)
Vomito	20 (3,4)	22 (4,1)	29 (5,0)	11 (5,4)	62 (4,7)
Capogiri	12 (2,1)	17 (3,2)	28 (4,9)	11 (5,4)	56 (4,3)
Mal di denti	21 (3,6)	14 (2,6)	20 (3,5)	12 (5,9)	46 (3,5)
Aumento di peso	8 (1,4)	17 (3,2)	14 (2,4)	6 (3,0)	37 (2,8)

Modificata da: Earley et al.[7]
[a] Posologia nel range delle dosi raccomandate dalla Food and Drug Administration e dalla European Medicines Agency.
[b] Dosaggi non disponibili in Italia.
[c] Sintomi extrapiramidali raggruppati: bradicinesia, ipersalivazione, discinesia, distonia, disturbo extrapiramidale, ipocinesia, rigidità muscolare, tensione muscolare, rigidità muscolo-scheletrica, distonia oromandibolare, parkinsonismo, ipersecrezione salivare e tremore.
[d] Sintomi di cefalea raggruppati: cefalea, cefalea tensiva.
[e] Sintomi di insonnia raggruppati: insonnia iniziale, insonnia, insonnia centrale.
[f] Sintomi di sonnolenza raggruppati: sonnolenza, sedazione, ipersonnia.
[g] Sintomi da dolore addominale raggruppati: disagio addominale, dolore addominale, dolore sovraddominale, dolorabilità addominale.
[h] Sintomi di ipertensione raggruppati: aumento pressione diastolica, aumento pressione ematica, aumento pressione sistolica, ipertensione.

FARMACODINAMICA

Cariprazina è un potente agonista parziale dei recettori D2 e D3 della dopamina con legame preferenziale ai recettori D3. Cariprazina agisce anche come antagonista dei recettori 5-HT2B della serotonina e come agonista parziale dei recettori 5-HT1A, con minore affinità per i recettori 5-HT2A e affinità trascurabile su altri recettori[10]. Questo profilo di legame con i recettori fornisce potenziali benefici di efficacia sui sintomi positivi (agonismo parziale D2 e antagonismo 5HT2A), negativi (agonismo parziale a D3 e 5HT1A) e affettivi (agonismo parziale a D2, D3 e 5HT1A) della schizofrenia e, allo stesso tempo, fornisce potenziali benefici di tollerabilità poiché alcuni effetti collaterali, come la sedazione, l'aumento di peso e l'ipotensione, sono stati associati all'affinità sui recettori 5-HT2C e H1[11,12], così come alcuni eventi avversi cardiovascolari possono essere associati all'affinità sui recettori α-adrenergici[13]. L'affinità di cariprazina per i recettori 5-HT2C, H1 e α-adrenergici è trascurabile.

FARMACOCINETICA

Assorbimento

Dopo la somministrazione di una singola dose del farmaco, il picco di concentrazione plasmatica di cariprazina si verifica in circa 3-8 ore. La somministrazione di una singola dose di 1,5 mg con un pasto ricco di grassi non ha influenzato in modo significativo la Cmax e l'AUC di cariprazina o DCAR. Il farmaco può pertanto essere somministrato sia con cibo sia senza cibo[14,19].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.218.28 Sat, 12 Oct 2024, 07:01:04

Distribuzione

Cariprazina e i suoi principali metaboliti attivi sono fortemente legati (dal 92 al 97%) alle proteine plasmatiche[14].

Metabolismo

Cariprazina viene ampiamente metabolizzata dal CYP3A4 e, in misura minore, dal CYP2D6 a desmetil cariprazina (DCAR) e didesmetil cariprazina (DDCAR). DCAR viene ulteriormente metabolizzato in DDCAR da CYP3A4 e CYP2D6. DDCAR viene quindi metabolizzato dal CYP3A4 in un metabolita idrossilato. Cariprazina ha un profilo farmacocinetico con emivita media terminale di 1-3 giorni e 2 principali metaboliti attivi, desmetil cariprazina (DCAR) e didesmetil cariprazina (DDCAR), con emivita particolarmente lunga (1-3 settimane), più lunga di qualsiasi altro antipsicotico atipico somministrato per via orale[9]. L'emivita effettiva (funzionale) e di ~2 giorni per cariprazina e DCAR, 8 giorni per DDCAR ed e ~1 settimana per cariprazina totale. Si ritiene che l'attività clinica sia mediata sia da cariprazina sia dai suoi due principali metaboliti attivi, DCAR e DDCAR, che sono farmacologicamente equipotenti a cariprazina. Dopo la somministrazione di dosi multiple di cariprazina, le concentrazioni medie di cariprazina e DCAR hanno raggiunto uno stato stazionario tra la settimana 1 e la settimana 2 e le concentrazioni medie di DDCAR hanno raggiunto lo stato stazionario tra la settimana 4 e la settimana 8. Dopo l'interruzione del farmaco, le concentrazioni plasmatiche di cariprazina, DCAR e DDCAR diminuiscono in modo multi-esponenziale. Si è verificata una riduzione del 90% circa dell'esposizione plasmatica entro 1 settimana per cariprazina e DCAR, e circa 4 settimane per DDCAR. Dopo una singola dose di 1 mg di somministrazione di cariprazina, DDCAR è rimasto rilevabile 8 settimane dopo la dose. Dopo la somministrazione multipla del farmaco, l'esposizione plasmatica di cariprazina, DCAR e DDCAR aumenta approssimativamente in modo proporzionale nell'intervallo di dosi terapeutiche[14]. Le implicazioni di un'emivita molto lunga includono il fatto che lo *steady state* venga raggiunto tardi (sono necessarie circa 5 emivite per arrivare allo steady state) e tale fattore deve essere sempre tenuto presente quando si stabiliscano la velocità di aumento della dose e i tempi di sovrapposizione con l'antipsicotico in uscita, in caso di switch. Deve inoltre essere considerato che, dopo aver interrotto cariprazina, ci vorrà del tempo prima che il farmaco attivo venga completamente eliminato. Questo potrebbe essere un problema in caso di effetti avversi ma, come già accennato, potrebbe anche essere un vantaggio in caso di scarsa aderenza.

Escrezione

L'eliminazione di cariprazina e dei suoi principali metaboliti attivi avviene principalmente attraverso il metabolismo epatico. Dopo la somministrazione di 12,5 mg/giorno di cariprazina a pazienti con schizofrenia, il 20,8% della dose è stata escreta nelle urine come cariprazina e suoi metaboliti.

Cariprazina invariata viene escreta per l'1,2% della dose nelle urine e per il 3,7% della dose nelle feci[19].

Interazioni farmacologiche

Il metabolismo di cariprazina e dei suoi principali metaboliti attivi, desmetil cariprazina (DCAR) e didesmetil cariprazina (DDCAR), è mediato principalmente da CYP3A4 con un minore apporto di CYP2D6.

Inibitori del CYP3A4

Ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4, ha causato un aumento di due volte dell'esposizione plasmatica a cariprazina totale (somma di cariprazina e dei suoi metaboliti attivi) nel corso di una co-somministrazione di breve durata (4 giorni), sia che si considerino le frazioni non legate che quelle non legate + legate.

A causa della lunga emivita dei metaboliti attivi di cariprazina, un ulteriore aumento dell'esposizione plasmatica a cariprazina totale può essere previsto durante una co-somministrazione più lunga. Pertanto la co-somministrazione di cariprazina con inibitori forti o moderati di CYP3A4 (per es., boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazolo, diltiazem, eritromicina, verapamil fluconazolo) è controindicata. Il consumo di succo di pompelmo deve essere evitato.

Induttori del CYP3A4

La co-somministrazione di cariprazina con induttori forti e moderati di CYP3A4 può causare una significativa riduzione dell'esposizione complessiva a cariprazina, pertanto la co-somministrazione di cariprazina e induttori del CYP3A4 forti o moderati (per es., carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*], bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcillina) è controindicata.

Inibitori del CYP2D6

La via mediata da CYP2D6 svolge un ruolo minore nel metabolismo di cariprazina, in quanto la via principale è mediata da CYP3A4. È quindi improbabile che gli inibitori di CYP2D6 abbiano un effetto clinicamente rilevante sul metabolismo di cariprazina.

Potenziale influenza di cariprazina su altri medicinali

Substrati della P-glicoproteina (P-gp)

Cariprazina è un inibitore della P-gp *in vitro* alla sua concentrazione intestinale massima teorica. Le conseguenze cliniche di questo effetto non sono pienamente comprese, tuttavia l'uso di substrati della P-gp con ristretto indice terapeutico, come dabigatran e digossina, potrebbe richiedere un monitoraggio supplementare e aggiustamento della dose[19].

STRATEGIE DI SWITCH

Come accennato sopra, nel trattamento della schizofrenia, il passaggio da un antipsicotico all'altro può essere determinato da numerosi fattori, inclusi:

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.218.28 Sat, 12 Oct 2024, 07:01:04

► la parziale o completa mancanza di efficacia per il trattamento di sintomi positivi o negativi;
► il verificarsi di effetti avversi come disturbi del movimento o altri effetti extrapiramidali, aumento di peso o disfunzioni metaboliche, sonnolenza, effetti collaterali endocrini (per es., iper-prolattinemia), o effetti collaterali sessuali;
► l'aderenza parziale.

Esistono diverse strategie per lo switch fra antipsicotici:

- *graduale/graduale*: graduale introduzione del nuovo farmaco a dosi crescenti/graduale riduzione del farmaco precedente;
- *immediata/immediata*: introduzione immediata del nuovo farmaco e cessazione immediata della terapia precedente;
- *graduale/immediata*: graduale introduzione del nuovo farmaco a dosi crescenti e cessazione immediata del farmaco precedente
- *immediata/graduale*: immediata introduzione del nuovo farmaco a dosi terapeutiche e cessazione graduale del farmaco precedente.

Ognuna di queste strategie ha rispettivi vantaggi e svantaggi e la strategia di switch scelta dovrebbe sempre considerare il rapporto efficacia-sicurezza ed essere calibrata sul singolo paziente[15] e sulle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del farmaco in entrata e in uscita, che determinano i tempi di steady state e la possibilità di effetti da sospensione. I più comuni effetti da sospensione sono quelli dovuti al "rimbalzo" istaminergico, colinergico o dopaminergico, quando si effettui lo switch da un farmaco altamente anti-istaminergico, o anti-colinergico o anti-dopaminergico, a un farmaco per il quale le proprietà di cui sopra siano meno marcate[16]. Questa eventualità è molto frequente, visto che, spesso, sono proprio le proprietà anti-istaminergiche, o anti-colinergiche o anti-dopaminergiche che determinano la necessità di uno switch, essendo le stesse correlate a effetti collaterali come sedazione o aumento di peso (proprietà anti-istaminergiche), deficit cognitivi, stipsi, ritenzione urinaria, xerostomia (proprietà anti-colinergiche), appiattimento affettivo o peggioramento o mancato miglioramento di sintomi negativi (proprietà anti-dopaminergiche).

Switch a cariprazina

Lo switch a cariprazina può essere particolarmente utile per pazienti che:

- abbiano una risposta parziale, soprattutto per i sintomi negativi o affettivi;
- abbiano aderenza parziale;
- abbiano effetti collaterali che siano più rari con cariprazina che con il composto di partenza, per es.: iperprolattinemia, sedazione o effetti metabolici;
- siano affetti da schizofrenia in comorbilità con abuso di sostanze.

Nello switch a cariprazina, è importante tenere presente che il farmaco:

- è agonista parziale per il recettore D3 e D2;
- ha bassa affinità anti-istaminica;
- ha bassa affinità anticolinergica;
- raggiunge un picco di concentrazione plasmatica dopo 3-8 ore;
- ha due metaboliti attivi, con emivita di 2-4 giorni per cariprazina, 1-2 giorni per DCAR e da 1-3 settimane per DDCAR;
- ha un'emivita effettiva funzionale di 7 giorni;
- steady state a 3 settimane.

La strategia di switch più indicata a cariprazina è la modalità graduale/graduale. Nel passaggio a cariprazina da un farmaco più anti-istaminergico e/o anti-colinergico (per es., olanzapina, clozapina, quetiapina, clorpromazina, promazina, clotiapina) è dunque necessario evitare il rischio di rebound istaminergico (insonnia, agitazione) o colinergico (nausea, vomito, insonnia, agitazione); in questo caso si inizia gradualmente con cariprazina e si sospende gradualmente l'antipsicotico che assume il paziente in circa 15-20 giorni.

Il passaggio a cariprazina da un farmaco con simile profilo di affinità istaminergica e colinergica, e con attività di agonista parziale al recettore dopaminergico D2 (per es., aripiprazolo) può essere di solito fatto in modo veloce (anche in questo caso in circa 7 giorni si detitola progressivamente aripiprazolo e si introduce progressivamente cariprazina). Nel caso di aripiprazolo, questo è facilitato anche dall'emivita relativamente lunga (circa 3 giorni) di aripiprazolo stesso.

Nel passaggio a cariprazina da un farmaco anti-dopaminergico (per es., risperidone, paliperidone, aloperidolo, lurasidone) è necessario evitare il rischio di rebound dopaminergico (psicosi, agitazione, discinesie); in questo caso lo switch deve essere condotto in 7-10 giorni.

In caso di complicazioni durante lo switch, possono essere valutate le strategie riportate nella Tabella 2[16-18].

Scelta del dosaggio di cariprazina

La dose iniziale raccomandata di cariprazina e di 1,5 mg/die[19]. Successivamente, se necessario, la dose può essere aumentata lentamente in incrementi di 1,5 mg fino a una dose massima di 6 mg/die. Nella nostra esperienza, la dose finale di

Tabella 2. Interventi in caso di complicazioni.

Effetto avverso	Intervento
Psicosi e/o sintomi da rimbalzo dopaminergico	Ricominciare/ aumentare la dose dell'antipsicotico in uscita Aggiungere benzodiazepine (per es., lorazepam)
Sintomi da rimbalzo colinergico	Aggiungere anticolinergico (per es., biperidene) Se opportuno, ricominciare/ aumentare la dose dell'antipsicotico in uscita
Distonia	Aggiungere anticolinergico
Acatisia	Aggiungere beta bloccante (per es., propanololo), benzodiazepina o anticolinergico
Sintomi da rimbalzo istaminergico	Aggiungere antistaminico (per es., idrossizina) Se opportuno, ricominciare/aumentare la dose dell'antipsicotico in uscita

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.218.28 Sat, 12 Oct 2024, 07:01:04

cariprazina è spesso in relazione alla dose dell'antipsicotico dal quale si stia facendo lo switch. Per esempio, se un paziente proviene da dosaggi alti di un precedente antipsicotico (per es., 6 mg di risperidone, 20 mg di olanzapina, 12 mg di paliperidone, 10 o più mg di aloperidolo, 30 mg di aripiprazolo, 600-800 mg di quetiapina, 148 mg di lurasidone), è più probabile che sia necessaria la dose piena di 6 mg (cariprazina) che la dose minima efficace nei trial (1,5 mg). Nello stabilire i tempi di sovrapposizione con il precedente farmaco, è opportuno tenere sempre presente che, vista la lunga emivita del metabolita DDCAR, lo steady state è da questo raggiunto dopo 3 settimane.

Switch da cariprazina

Lo switch da cariprazina ad altri antipsicotici (per es., per inefficacia o per effetti collaterali come acatisia, se non rispondono a beta bloccanti, benzodiazepine o anticolinergici) è di solito relativamente semplice, vista la lunga emivita e la virtuale assenza di fenomeni di rebound istaminergico, colinergico e dopaminergico, condizioni che consentono, quando necessario, un'interruzione immediata e un rapido passaggio ad altro antipsicotico.

CONCLUSIONI

Cariprazina è un farmaco caratterizzato da validi dati di efficacia e tollerabilità, che può essere usato anche in sostituzione di altri antipsicotici quando questi siano inefficaci, parzialmente efficaci o scarsamente tollerati. I casi in cui cariprazina può essere più frequentemente utile come farmaco di scelta nello switch comprendono quelli di pazienti con predominanti sintomi negativi, con sintomi affettivi, con effetti collaterali come sedazione, iper prolattinemia o effetti metabolici, con aderenza parziale o, potenzialmente, con abuso di sostanze. Il passaggio a cariprazina deve sempre tenere presenti le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del composto in corso di sostituzione e la strategia di switch (più o meno rapido) deve essere adattata alle necessità di evitare rebound dopaminergico, istaminergico o colinergico, tenendo presente anche la possibilità di modificare la velocità di switch e la scelta della dose, in caso di comparsa di nuovi sintomi o effetti da sospensione, nonché la possibilità di una temporanea co-somministrazione di farmaci come antistaminici, anticolinergici o benzodiazepine.

Conflitto di interessi: Fagiolini is/has been a consultant and/or a speaker and/or has received research grants from Allergan, Angelini, Apsen, Boheringer Ingelheim, Doc Generici, FB-Health, Italfarmaco, Janssen, Lundbeck, Mylan, Otsuka, Pfizer, Recordati, Sanofi Aventis, Sunovion, Vifor; Cuomo is/has been a consultant and/or a speaker and/or has received research grants from Angelini, Lundbeck, Otsuka.

BIBLIOGRAFIA

1. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2017; 389: 1103-13.
2. Scarf JR. The prospects of cariprazine in the treatment of schizophrenia Ther Adv Psychopharmacol 2017; 7: 237-9.
3. Román V, Gyertyán I, Sághy K, Kiss B, Szombathelyi Z. Cariprazine (RGH-188), a D_3-preferring dopamine D_3/D_2 receptor partial agonist antipsychotic candidate demonstrates anti-abuse potential in rats. Psychopharmacology (Berl) 2013; 226: 285-93.
4. Neill JC, Grayson B, Kiss B, et al. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. Eur Neuropsychopharmacol 2016; 26: 3-14.
5. Watson DJG, King MV, Gyertyán I, Kiss B, Adham N, Fone KCF. The dopamine D_3-preferring D_3/D_2 dopamine receptor partial agonist, cariprazine, reverses behavioural changes in a rat neurodevelopmental model for schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol 2016; 26: 208-24.
6. Choi YK, Adham N, Kiss B, Gyertyán I, Tarazi FI. Long-term effects of aripiprazole exposure on monoaminergic and glutamatergic receptor subtypes: comparison with cariprazine. CNS Spectr 2017; 22: 484-94.
7. Earley W, Durgam S, Lu K, Laszlovszky I, Debelle M, Kane JM. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Int Clin Psychopharmacol 2017; 32: 319-28.
8. Nasrallah HA, Earley W, Cutler AJ, et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis. BMC Psychiatry. 2017; 17: 305.
9. Stahl SM Mechanism of action of cariprazine. CNS Spectr 2016; 21: 123-7.
10. Kiss B, Horvath A, Nemethy Z, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. J Pharmacol Exp Ther 2010; 333: 328-40.
11. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. Neuropsychopharmacology 2003; 28: 519-26.
12. Richelson E. New antipsychotic drugs: how do their receptor-binding profiles compare? J Clin Psychiatry 2010; 71: 1243-4.
13. Leung JY, Barr AM, Procyshyn RM, Honer WG, Pang CC. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system. Pharmacol Ther 2012; 135: 113-22.
14. Cariprazine, Vraylar, FDA prescribing information, United States Food and Drug Administration. Disponibile su: 2019 a: https://bit.ly/2CkVplK (ultimo accesso 6 novembre 2019).
15. Masand P. A review of pharmacologic strategies for switching to atypical antipsychotics. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2005; 7: 121-9.
16. Buckley PF. Receptor-binding profiles of antipsychotics: clinical strategies when switching between agents. J Clin Psychiatry 2007; 68 Suppl 6: 5-9.
17. Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L, Standard JM. Switching antipsychotic medications. J Clin Psychiatry 1997; 58 Suppl 10: 63-72.
18. Lambert TJ. Switching antipsychotic therapy: what to expect and clinical strategies for improving therapeutic outcomes. J Clin Psychiatry 2007; 68 Suppl 6: 10-3.
19. Cariprazina, Reagila, riassunto caratteristiche del prodotto. Disponibile su: https://bit.ly/2JVZm4B (ultimo accesso 6 novembre 2019).