

Formulazioni farmaceutiche e aderenza al trattamento farmacologico in psichiatria: l'esempio della formulazione orodispersibile di olanzapina

Pharmaceutical formulations and adherence to pharmacological treatment in psychiatry: the example of oral disintegrating tablet of olanzapine

CRISTIANA CECCHI¹, PIER LUIGI CANONICO²

¹Salute Mentale Adulti, ASL 10, Firenze

²Dipartimento DISCAFF, Università del Piemonte Orientale, Novara

RIASSUNTO. L'aderenza al trattamento in psichiatria, come in altre condizioni croniche o ricorrenti, spesso non è ottimale. Un'alta percentuale di ricadute è dovuta alla non aderenza al trattamento prescritto. L'aderenza al trattamento è un potente predittore di effectiveness, sia in studi clinici sia in quelli di coorte, quindi è un'area altamente rilevante nella quale qualsiasi strumento che possa portare un miglioramento è benvenuto. Le compresse orodispersibili (ODT) sono state sviluppate con l'obiettivo di migliorare la compliance del paziente grazie al loro rapido assorbimento. Sono particolarmente utili nei pazienti psichiatrici, che spesso simulano l'assunzione del farmaco o hanno difficoltà a prendere le pillole. Le formulazioni ODT sono state sviluppate per molti antipsicotici tra i quali l'olanzapina. Le formulazioni ODT di olanzapina mostrano di essere molto diverse tra loro nel tempo di dissoluzione, con un potenziale impatto sulla compliance. In questa revisione, i risultati di diversi studi evidenziano il profilo beneficio/rischio positivo, il contributo alla compliance del paziente e la loro preferenza, con l'utilizzo della formulazione ODT di olanzapina, prodotto attraverso la tecnologia ZYDIS (Velotab). Inoltre, sono descritte le differenze tra olanzapina ODT (Velotab), la formulazione standard di olanzapina e altri antipsicotici, soffermandosi sull'efficacia, la sicurezza, l'accettazione del paziente e l'impatto economico. La formulazione ODT di olanzapina (Velotab) sembra migliorare l'aderenza del paziente favorendo così l'alleanza psichiatra/caregiver/paziente.

PAROLE CHIAVE: aderenza, compliance, olanzapina, compresse orodispersibili, schizofrenia, disturbo bipolare.

SUMMARY. Adherence to treatment in psychiatric as in other chronic or recurrent conditions, is often suboptimal. A high proportion of relapses is due to non-adherence to prescribed treatment. Adherence to treatment is a potent predictor of effectiveness, both in clinical trials and cohort studies, therefore is a very relevant area where any improving tool is looked forward. Orally Disintegrating Tablets (ODT) were developed with the aim to improve patient's compliance due to their fast oral absorption. They are particularly useful in psychiatric patients who often simulate drug assumption or experience difficulties in taking pills. ODT formulations have been developed for many antipsychotics including olanzapine. The ODT formulations of olanzapine show to be significantly different one from the other in the dissolution time, thus having a potential impact on compliance. In this review, the results of different studies consistently highlight the positive risk/benefit profile, the contribution to patient's compliance and their preference while using ODT formulation of olanzapine produced through the ZYDIS technology (Velotab). Moreover, the differences between olanzapine ODT (Velotab) and the standard formulation of olanzapine and other antipsychotics are described focusing on efficacy, safety, patient acceptance and health economic impact. The ODT formulation of olanzapine (Velotab) seems to ameliorate patient's adherence thus improving psychiatrist/caregiver/patient alliance.

KEY WORDS: adherence, compliance, olanzapine, oral disintegrating tablets, schizophrenia, bipolar disorder.

E-mail: canonico@pharm.unipmn.it

Rivista di psichiatria, 2012, 47, 1

ADERENZA AL TRATTAMENTO NEI DISTURBI PSICHIATRICI

La mancata aderenza al trattamento farmacologico rappresenta uno dei problemi di più difficile soluzione in medicina e, in particolar modo, in psichiatria. Infatti, sebbene la non aderenza sia riportata pressoché in ogni branca della medicina, la natura stessa dei disturbi psichiatrici più gravi – nei quali le funzioni cognitive sono spesso severamente compromesse, e consapevolezza e motivazione sono interessate direttamente nel processo patologico – può causare livelli più alti di comportamento inappropriato verso i farmaci prescritti.

I dati mostrano che circa un terzo dei pazienti che ricevono un trattamento per la schizofrenia sono dichiarati soltanto parzialmente aderenti (riducono la dose prescritta del farmaco o non lo assumono regolarmente) e un altro terzo non segue del tutto la prescrizione (1).

Le conseguenze della non aderenza sono sicuramente rilevanti ai fini di un'adeguata e duratura terapia, e comprendono la presenza di sintomi residui, compromissione del funzionamento psicosociale, elevati tassi di suicidio e, soprattutto, frequenti ricadute (2). In base alla letteratura, fino al 55% delle ricadute in pazienti schizofrenici è da attribuire alla non aderenza alla terapia (3), con una percentuale di ricadute superiore al 10% al mese in pazienti che non assumevano la terapia in modo corretto, contro il 3,5% dei pazienti con buona compliance (4). La ricaduta di un paziente schizofrenico è considerata la maggior causa di ricovero e, di conseguenza, oltre ad avere importanti effetti sullo stato di salute del soggetto, rappresenta verosimilmente il principale aspetto legato al costo della malattia.

Molti medici utilizzano il termine *compliance* piuttosto che aderenza e anche in questa rassegna, per ragioni di semplicità, useremo le due parole in maniera intercambiabile. È opportuno comunque ricordare che il termine *aderenza* sarebbe da preferire in quanto enfatizza il ruolo del clinico nel costituire un'alleanza terapeutica in cui il paziente esercita un ruolo attivo e non passivo come previsto dalla definizione di *compliance* (5).

Generalmente, infatti, per *compliance* si intende il grado in cui il comportamento del paziente coincide con le prescrizioni del medico (6), mentre l'aderenza al trattamento rappresenta il grado con cui il paziente o il comportamento del paziente sono consistenti con una certa strategia terapeutica su cui c'è stato un accordo (7).

La non aderenza al trattamento è invece rappresentata dal numero di dosi non assunte o assunte non cor-

rettamente tanto da compromettere il risultato terapeutico e include (8):

- non assumere la dose prescritta;
- assumere una dose diversa da quella prescritta;
- assumere una dose giusta al tempo sbagliato;
- dimenticare le dosi;
- interrompere il trattamento troppo presto.

Il complesso fenomeno della non aderenza coinvolge non soltanto l'attitudine del paziente nei confronti del farmaco ma anche il suo timore di sviluppare effetti collaterali, gli effetti collaterali stessi, le caratteristiche della personalità, la relazione medico-terapista/paziente e altri aspetti clinici e sociali.

Vari studi si sono focalizzati sull'identificazione dei possibili fattori predittivi di scarsa compliance sia in pazienti schizofrenici sia in quelli bipolari, evidenziando come, per esempio, parametri clinici quali la severità dei sintomi deliranti o la presenza di comorbidità, specialmente con disturbi di personalità, e fattori psicosociali, come il basso livello occupazionale, possano influenzare in modo negativo l'aderenza al trattamento (9).

I fattori predittivi di non aderenza sono stati classificati in quattro gruppi (10), legati alle caratteristiche del paziente e/o della malattia, del medico, del trattamento come indicato in **Figura 1**.

Il miglioramento della compliance del paziente dipende dal motivo sottostante la scarsa aderenza. Per esempio, quando il problema di aderenza è dovuto a un reale effetto collaterale del trattamento, un cambiamento nella prescrizione può rappresentare la soluzione, così come un buon programma educativo può essere utilizzato qualora la scarsa compliance sia in-

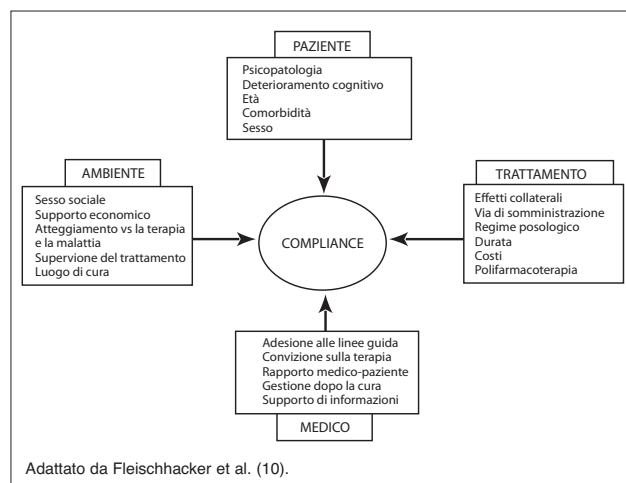


Figura 1. Fattori che influenzano l'aderenza.

Cecchi C, Canonico PL

dotta dal timore di sviluppare effetti collaterali (11). Se la mancata aderenza è invece indotta da pressioni ambientali nei confronti del farmaco, può essere efficace un intervento terapeutico sulla famiglia (12), mentre un approccio cognitivo può rappresentare l'opzione migliore quando la non aderenza è determinata da problemi di personalità (13).

Lo sforzo per migliorare l'aderenza dovrebbe essere perseguito dalle diverse parti chiamate in causa nel problema: i medici, i pazienti e i caregiver, i ricercatori e le aziende farmaceutiche. Per rafforzare l'aderenza nella pratica clinica i medici dovrebbero includere sistematicamente i pazienti nel processo decisionale sulla terapia e prevedere specifici interventi psicologici di supporto. I pazienti dovrebbero essere informati in maniera esaustiva sulla natura cronica e ricorrente della loro malattia, sulle conseguenze della scarsa aderenza e della scelta appropriata di farmaci per il trattamento della loro condizione. Anche le associazioni di pazienti dovrebbero svolgere un importante ruolo informativo e di supporto, che possa condurre a una migliore compliance attraverso una maggiore accettazione del disturbo.

È importante che i ricercatori e i clinici agiscano per migliorare la capacità di identificare precocemente la non aderenza, le sue cause e le conseguenze e continuino a disegnare programmi educazionali strutturati, finalizzati a incrementare la compliance (14).

Le aziende farmaceutiche, infine, dovrebbero non solo continuare a sviluppare molecole con bassa collateralità, ma anche offrire soluzioni più pratiche per l'assunzione dei farmaci, promuovendo le monosomministrazioni quotidiane e soprattutto producendo formulazioni che vengano maggiormente accettate dal paziente (15).

Infatti, tra i vari fattori, la via di somministrazione gioca un ruolo importante nella compliance al trattamento. In fase acuta, per esempio, la via intramuscolare garantisce il rilascio immediato del farmaco ma può essere percepita come una violazione dell'alleanza terapeutica tra paziente e medico; d'altra parte, le preparazioni *depot*, pur potendo costituire un vantaggio rispetto alle formulazioni orali dei farmaci antipsicotici, possono essere assunte da alcuni pazienti in modo irregolare e risultare, di conseguenza, per alcuni di essi non adeguatamente efficaci (16).

In questa ottica e per tali ragioni, sono state sviluppate formulazioni orodispersibili delle compresse e sono state ampiamente studiate come via di somministrazione alternativa, volta a migliorare l'aderenza ai farmaci nei pazienti con schizofrenia o con altri disturbi psichiatrici.

POTENZIALE CONTRIBUTO ALL'ADERENZA DELLE COMPRESSE ORODISPERSIBILI

Negli ultimi tre decenni le compresse orodispersibili (Orally Disintegrating Tablets, ODT) hanno guadagnato molta attenzione come alternativa ai farmaci orali tradizionali, quali compresse e capsule. La FDA definisce le ODT come "una forma solida di dosaggio, contenente sostanze medicinali, che si dissolve rapidamente, di solito entro pochi secondi, quando apposta sulla lingua" (17). Queste compresse si distinguono dalle tradizionali compresse sublinguali, che richiedono più di un minuto a sciogliersi in bocca.

Recenti analisi di mercato indicano come una percentuale significativa di consumatori, dopo aver sperimentato l'ODT, preferisca tale formulazione rispetto alla compressa convenzionale (18). La **Figura 2** illustra queste risposte favorevoli dei consumatori ai quali è stato chiesto un parere sulle ODT.

Le ODT sono particolarmente utili per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire le compresse e le capsule di gelatina dura, per quelli che sono costretti a letto e per coloro che viaggiano o lavorano (19-21). Queste formulazioni sono da preferire nei pazienti che cercano la praticità, perché sono persone attive, che lavorano o vanno a scuola, che viaggiano o che sono preoccupate di attirare l'attenzione sulla loro malattia o che, al momento dell'assunzione, non hanno dell'acqua a disposizione (22).

La modalità di somministrazione orodispersibile sembra offrire un ulteriore vantaggio per il trattamento di pazienti con disturbi psichiatrici (23), in quanto pazienti psichiatrici non collaboranti o non aderenti pos-

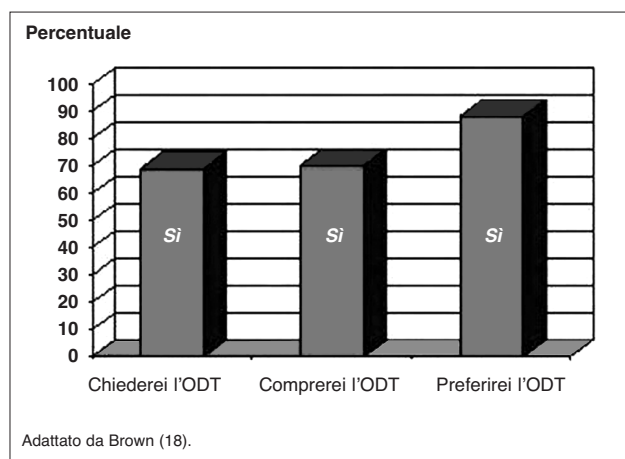


Figura 2. Risposte favorevoli dei consumatori nella comparazione tra ODT, compresse convenzionali e liquidi.

Formulazioni farmaceutiche e aderenza al trattamento farmacologico in psichiatria

sono rifiutare i farmaci o simularne l'assunzione (per es., non ingoiare le pillole e gettarle successivamente).

Proprio al fine di facilitare la compliance al trattamento, è stata prodotta una formulazione ODT di olanzapina utilizzando la tecnologia ZYDIS, di cui l'azienda Eli Lilly ha l'esclusiva (19). In questa rassegna analizzeremo la biodisponibilità, la farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza di tale formulazione orodispersibile di olanzapina.

ASPETTI FARMACOCINETICI

Gli aspetti farmacocinetici della formulazione ODT di olanzapina sono stati studiati in maniera approfondita, confrontandoli con le formulazioni di olanzapina orale compresse e analizzando le possibili problematiche che una diversa formulazione potrebbe determinare nel paziente, modificando le peculiarità stesse del farmaco.

La bioequivalenza della formulazione ODT di olanzapina è stata confrontata con le compresse standard in studi clinici di fase I in soggetti sani. I risultati hanno mostrato che le due formulazioni sono bioequivalenti (24,25).

Le curve concentrazione/tempo sono risultate essenzialmente identiche, con valori simili di C_{max}, area sotto la curva e velocità di eliminazione terminale. Tuttavia, la valutazione delle concentrazioni plasmatiche oltre la prima ora dopo la somministrazione ha evidenziato come un numero significativamente maggiore di soggetti trattati con olanzapina orodispersibile presentasse delle concentrazioni misurabili di olanzapina più precocemente rispetto a quelli trattati con le compresse standard (al dosaggio di 5 mg, 79% vs 0%, rispettivamente, a 15 min). Inoltre, più soggetti (63% vs 10%) trattati con olanzapina ODT hanno mostrato concentrazioni plasmatiche più elevate (≥ 1 ng/ml) dopo la prima ora. Queste piccole differenze di concentrazione si annullano prima di raggiungere la C_{max} (24). Bisogna comunque sottolineare che la rilevanza da un punto di vista clinico della maggiore rapidità di assorbimento non è stata valutata.

A conferma dell'equivalenza della formulazione ODT di olanzapina con le compresse convenzionali di olanzapina, il dosaggio raccomandato per il trattamento della schizofrenia, dell'episodio maniacale e per la prevenzione delle ricadute nel disturbo bipolare è compreso nel range di 5-20 mg/die come riportato nel riassunto delle caratteristiche di prodotto approvato in Europa (26) e in USA (27).

Ulteriori studi hanno valutato la bioequivalenza delle due formulazioni, esaminando anche altri para-

metri sia fisico-chimici, quali la velocità di dissoluzione orale e la possibilità che la formulazione ODT possedesse un qualche assorbimento sublinguale aggiuntivo, sia clinici, come la tollerabilità e il grado di accettazione della formulazione orodispersibile da parte dei pazienti. Relativamente alla bioequivalenza i risultati hanno confermato quanto emerso negli studi precedenti (28). La formulazione ODT inizia a dissolversi in bocca mediamente dopo 15,78 secondi, richiedendo meno di un minuto per completare la dissoluzione, è ben tollerata ed è considerata positivamente dai pazienti come una valida modalità di assunzione del farmaco (29).

Olanzapina ODT è prodotta da diverse aziende con differenti formulazioni e procedimenti. Soltanto Lilly tuttavia produce olanzapina ODT usando la tecnologia ZYDIS (Velotab).

In un recentissimo studio sono state valutate *in vitro* le differenze nel tempo di dissoluzione di formulazioni ODT di olanzapina generate con diversi procedimenti (30). Differenti velocità di dissoluzione possono potenzialmente avere un impatto su parametri clinici quali accettazione della terapia e aderenza dei pazienti al trattamento. Per misurare il tempo di disgregazione sono stati filmati più di 10 differenti tipi di olanzapina ODT, tra cui la formulazione ODT di olanzapina prodotta da Lilly (Velotab). Inoltre, i diversi tipi sono stati confrontati per composizione, metodo di produzione, caratteristiche di dissoluzione, data di scadenza, differenze nel confezionamento e nella formulazione. Olanzapina prodotta con tecnologia ZYDIS (Velotab) è risultata l'unica completamente disgregata e dissolta in meno di 4 secondi a tutti i dosaggi (5, 10, 15, 20 mg). Gli altri prodotti ODT hanno presentato una significativa variabilità nelle caratteristiche di disgregazione, ma in genere sono rimaste in qualche modo aggregate fino a una separazione ottenuta con agitazione manuale.

Per quanto concerne le compresse da 5 mg, sebbene dopo 5 minuti le forme generiche di olanzapina ODT presentassero una percentuale di dissoluzione quasi corrispondente a quella dell'olanzapina ODT prodotta con tecnologia ZYDIS (Velotab), esse non hanno praticamente mai rilasciato il 100% del principio attivo, indicando per tali prodotti una dispersione in granuli relativamente veloce ma una lenta dissoluzione, verosimilmente a causa di una bassa potenza del prodotto, di un legame con gli eccipienti, di una disgregazione e degradazione incomplete o di una interferenza analitica da parte degli eccipienti.

Le conclusioni degli autori sono state che le differenze nella formulazione delle diverse preparazioni di olanzapina ODT sono associate a tempi di dispersione

diversi che potrebbero avere un significativo impatto nella pratica clinica. I diversi tempi di dispersione e i residui delle compresse potrebbero influire sulla capacità del paziente di deglutirle senza l'aiuto di liquidi, cosa che a sua volta potrebbe condizionare l'aderenza al trattamento.

Le formulazioni di olanzapina ODT prodotta con tecnologia ZYDIS (Velotab) possono essere messe direttamente in bocca o disperse in acqua o altra bevanda adatta per la somministrazione (31). La stabilità della formulazione orodispersibile è stata testata in acqua, succo di mela, succo d'arancia, caffè, latte e cola e si è constatata la formazione di una sospensione stabile con ciascuna di queste bevande, a eccezione della cola, con la quale si forma invece un precipitato. La miscelazione con cola è pertanto sconsigliata. La sospensione con succo di mela, succo d'arancia, caffè e acqua è stabile a temperatura ambiente per 6 ore. Tutte queste sospensioni, a eccezione del caffè che non è stato testato, si sono mostrate stabili anche in frigorifero per 24 e 48 h.

La possibilità di miscelare il farmaco in molte bevande e la sua rapida dissoluzione quando messo direttamente in bocca rappresentano delle peculiarità di olanzapina ODT prodotta con tecnologia ZYDIS (Velotab) che ne rendono l'impiego particolarmente semplice e pratico.

STUDI CLINICI

Efficacia, tollerabilità e sicurezza

Efficacia, tollerabilità e sicurezza di olanzapina ODT (Velotab), così come la compliance alla terapia, sono state valutate attraverso vari studi condotti sia in pazienti schizofrenici sia bipolari, in cui il farmaco è stato somministrato per periodi di tempo variabile dalle 2 settimane ai 12 mesi (32-36). In alcuni trial, olanzapina ODT (Velotab) era l'unico farmaco somministrato e i suoi effetti venivano valutati attraverso il cambiamento dei punteggi di diverse scale cliniche quali la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (37) e la Clinical Global Impression (CGI) (38) rispetto al punteggio basale. In altri casi, invece, il farmaco è stato confrontato con olanzapina compresse o con altri antipsicotici in diverse formulazioni (34,36,39-41).

I principali risultati di tali studi vengono brevemente descritti di seguito.

Olanzapina ODT (Velotab) si è dimostrata efficace nel ridurre i sintomi psicopatologici in pazienti schizofrenici o schizoaffettivi in fase acuta con scarsa com-

pliance, determinando un miglioramento clinicamente significativo già dalla prima settimana di trattamento in più del 30% dei soggetti inseriti nello studio condotto da Kinon et al. (32). La percentuale di responder (pazienti con almeno il 20% di riduzione nel punteggio totale PANSS rispetto al baseline) saliva al 60% al termine dello studio, dopo 6 settimane di terapia. Il farmaco è stato generalmente ben tollerato e durante il trattamento non si sono verificati aumenti significativi dei sintomi extrapiramidali né sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti rispetto al basale nelle analisi di laboratorio o nei parametri vitali, a parte un incremento medio del peso corporeo (32).

Un miglioramento da "molto rilevante" a "estremamente rilevante" della scala CGI è stato osservato in circa il 70% dei pazienti inseriti in un altro studio, condotto su più di 500 soggetti affetti da schizofrenia o disturbo schizoaffettivo, sia al primo episodio sia in fasi successive di malattia. Tra i pazienti già trattati in precedenza con antipsicotici, oltre il 60% era considerato scarsamente aderente o non aderente alla terapia. Le principali motivazioni per scegliere olanzapina ODT (Velotab) in sostituzione di un altro antipsicotico in tali soggetti sono state l'ambivalenza/ri-fiuto della cura e una scarsa compliance o non-compliance a un precedente trattamento. Durante lo studio, a medici, infermieri e pazienti sono stati anche somministrati questionari che hanno confermato come questa formulazione sia particolarmente adatta per il trattamento in acuto dei pazienti schizofrenici non aderenti (36).

Olanzapina ODT (Velotab) è risultata ben tollerata dal punto di vista extrapiramidale ed efficace in acuto anche nel trattare i sintomi di eccitazione in pazienti al primo episodio schizofrenico, determinando una riduzione significativa dei punteggi della scala PANSS-EC rispetto al baseline già dopo soli 3 giorni di assunzione. Lo studio in questione comprendeva anche una scala di valutazione dell'accettazione della terapia, la Nursing Assessment of Medication Acceptance (NAMA) (32), il cui punteggio si riduceva dal settimo giorno di trattamento. Tali risultati confermano la rapidità d'insorgenza della risposta a olanzapina ODT (Velotab) e suggeriscono che l'aderenza possa essere facilitata dall'impiego di questa formulazione del farmaco (35).

In alcuni studi, olanzapina ODT (Velotab) è stata confrontata con le compresse standard in termini di efficacia, sicurezza e grado di accettazione della terapia da parte del paziente sia schizofrenico sia bipolare.

In particolare, nello studio naturalistico condotto da Czekalla et al. (34), in pazienti con schizofrenia in fase acuta, la scelta della terapia, così come lo switch tra le

Formulazioni farmaceutiche e aderenza al trattamento farmacologico in psichiatria

formulazioni, era a discrezione del medico. Dall'analisi delle caratteristiche dei pazienti è emerso che la formulazione orodispersibile è stata somministrata preferibilmente ai pazienti con malattia grave e ai pazienti aggressivi. Olanzapina ODT (Velotab) (247 pazienti) e le compresse standard (207 pazienti) hanno mostrato un'efficacia sovrapponibile, dopo due settimane di trattamento, con un miglioramento complessivo della scala CGI-I in più del 90% dei soggetti e una significativa riduzione dell'ideazione suicidaria, valutata con l'item 10 della scala Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Secondo gli autori, in un setting acuto, la formulazione orodispersibile sarebbe da preferire, grazie alla sua facilità d'impiego, nei pazienti severi, aggressivi e con scarsa compliance.

La comparazione tra olanzapina ODT e olanzapina compresse standard è stata effettuata anche in uno studio in cui i due farmaci sono stati somministrati a lungo termine (12 mesi) a 927 pazienti schizofrenici o bipolari. Anche in questo caso, la formulazione di olanzapina veniva scelta secondo il giudizio del medico e la decisione del paziente. I pazienti che hanno assunto la formulazione orodispersibile erano al basale mediamente più gravi e meno aderenti alla terapia. Olanzapina ODT ha determinato miglioramenti significativamente superiori di quelli indotti dalla formulazione standard per quanto riguarda la gravità della malattia, il funzionamento globale e il benessere soggettivo ($p < 0,027$ per tutti questi parametri) (36).

Infine, alcuni autori hanno confrontato olanzapina ODT (Velotab) con altri antipsicotici, in diverse formulazioni. Si tratta di 3 studi condotti in pazienti psicotici in fase acuta con agitazione, valutati con la scala PANSS-EC e altre misure di efficacia da 15 minuti dopo la somministrazione per un massimo di 24 ore (39-41). Nei 3 studi la formulazione si è dimostrata efficace, sicura e a rapida azione, producendo una riduzione dei sintomi d'agitazione superiore a quanto determinato da altri farmaci quali aloperidolo e benzodiazepine (anche in combinazione) (39), e sostanzialmente sovrapponibile a quanto ottenuto con risperidone in soluzione orale e olanzapina i.m. (40,41). Olanzapina ODT appare differenziarsi da aloperidolo i.m. soprattutto nei minuti iniziali del trattamento in acuto (41) e la sua efficacia riduce la necessità di un secondo intervento farmacologico e di eventuali misure fisiche contenitive (39).

Potenziali effetti sull'aumento di peso indotto dal trattamento

Uno degli eventi avversi più noti durante il trattamento con olanzapina è rappresentato dall'aumento di

peso, che può contribuire alla non-compliance alla terapia farmacologica. Alcuni autori hanno pertanto valutato se olanzapina ODT (Velotab) potesse avere un effetto differente sul peso corporeo rispetto alle altre formulazioni della molecola. In effetti, i risultati della maggior parte degli studi effettuati con lo scopo di verificare questa ipotesi l'hanno confermata.

In un iniziale studio pilota, il peso di 9 pazienti, a cui olanzapina compresse era stata sostituita con ODT (Velotab), è stato confrontato con quello di altri 9 soggetti che avevano proseguito il trattamento con olanzapina standard. Al termine delle 16 settimane di terapia previste dal confronto, i pazienti che avevano assunto olanzapina ODT (Velotab) hanno riportato una sostanziale riduzione del peso dopo lo switch. La perdita media di peso era 6,6 kg mentre l'aumento medio di peso nei soggetti che avevano continuato con olanzapina compresse era stato di 3,7 kg ($p < 0,001$) (42).

Altri studi hanno confermato, su un numero più ampio di pazienti, quanto osservato nello studio pilota descritto sopra. Il dimagrimento determinato da olanzapina ODT si manifestava anche in pazienti che avevano assunto olanzapina compresse standard per periodi di tempo considerevoli, anche superiori ai 5 anni (43). La significativa perdita di peso iniziava già al terzo-quarto mese dallo switch (44), con un picco a 6 mesi, e si manteneva per i 12 mesi di osservazione (43). In tutti gli studi in cui è stato misurato, anche il Body Mass Index (BMI) subiva analoghe significative variazioni.

In altri casi olanzapina ODT (Velotab), pur non determinando una riduzione del peso, ha fatto ingrassare i pazienti significativamente meno rispetto alla formulazione standard o non si è differenziata da quest'ultima nel causarne un incremento. In uno studio, per esempio, pazienti psicotici al primo episodio, mai trattati in precedenza, assumendo olanzapina ODT per 6 settimane, hanno presentato un aumento di peso significativamente inferiore di quello osservato nel gruppo di confronto trattato con olanzapina standard ($3,3 \pm 3,2$ kg vs $6,3 \pm 1,9$ kg, rispettivamente, $p = 0,009$) (45). Infine, pazienti che invece avevano guadagnato almeno 5 kg durante 1-12 mesi di trattamento con olanzapina standard, continuando ad assumere questa formulazione per ulteriori 16 settimane hanno mostrato un cambiamento del peso, del BMI e della circonferenza della vita rispetto al baseline sovrapponibile a quello manifestato da coloro che erano passati all'assunzione sublinguale di olanzapina orodispersibile. L'analisi del cambiamento del peso corporeo per categorie predefinite di pazienti (peso costante rispetto al baseline, perdita $\geq 1,5$ kg, aumento $\geq 1,5$ kg) ha rivelato una significativa differenza tra gruppi di trattamento a favore dei soggetti che erano stati trattati con olanzapina ODT. Que-

Cecchi C, Canonico PL

sti ultimi, inoltre, manifestavano una riduzione dell'appetito e una migliore compliance rispetto a coloro che avevano continuato l'assunzione di olanzapina compresse standard (46).

Il meccanismo con il quale la formulazione orodispersibile di olanzapina possa causare minor aumento di peso rispetto a olanzapina convenzionale è sconosciuto. Olanzapina ODT sembra avere un più rapido inizio dell'assorbimento rispetto alle compresse standard e potrebbe essere assorbita a un livello più prossimale del tratto gastroenterico (24). Inoltre, la somministrazione sublinguale di olanzapina ODT determina concentrazioni plasmatiche del farmaco precocemente misurabili, suggerendo un possibile, anche se limitato, assorbimento a livello della bocca (28). La differente sede di assorbimento delle due formulazioni di olanzapina potrebbe riflettersi in un diverso effetto di primo passaggio epatico o esercitare un diverso effetto sulla grelina o su altri ormoni del tratto gastroenterico o sui recettori serotoninergici pilorici (47). È stato ipotizzato, per esempio, che una formulazione orale convenzionale possa interagire con i recettori pilorici 5HT_{2c} che non verrebbero a contatto con il farmaco nel caso la formulazione ODT venisse assorbita più in alto nello stomaco o dalla mucosa orale (42). Altri recettori serotoninergici potrebbero essere implicati. Per esempio, olanzapina ODT potrebbe passare meno tempo delle compresse convenzionali nel tratto gastroenterico, rimanendo meno a contatto dei recettori 5HT₃ coinvolti nell'indurre un senso di sazietà (48). Tuttavia, le differenze nella sede di assorbimento non possono eliminare l'attività antagonista sui recettori 5HT₂ centrali che segue l'assorbimento gastrointestinale. La differenza nel determinare l'aumento di peso potrebbe essere quindi spiegata dal diverso numero e dal differente rapporto tra recettori centrali e del tratto gastrointestinale con cui le due formulazioni di olanzapina verrebbero in contatto.

Un'ulteriore possibile spiegazione coinvolge i recettori del gusto. Potenzialmente tali recettori, nella bocca e nel tratto gastrointestinale superiore, possono essere stimolati da olanzapina ODT ma non dalle compresse standard, innescando un ciclo di feedback negativo che contribuisce al raggiungimento della sazietà prima di quanto accadrebbe con le compresse convenzionali. Tuttavia, utilizzando la formulazione orodispersibile non si previene o non si limita il potenziale aumento di peso in tutti i pazienti; la ragione di questo fenomeno non è nota ma potrebbe dipendere dal fatto che la compressa orodispersibile sia assunta o meno con il cibo o l'acqua. Potenzialmente, infatti, cibo e acqua possono rimuovere olanzapina ODT dai recettori del gusto della lingua o dai recettori 5HT_{2c} del piloro,

con conseguente stesso impatto sul peso delle compresse convenzionali (49).

Effetti sulla compliance al trattamento e preferenze del paziente

Negli studi in cui sono state valutate l'aderenza al trattamento, il grado di accettazione e di soddisfazione del paziente rispetto alle formulazioni, olanzapina ODT si è dimostrata capace di migliorare la compliance alla terapia ed è stata preferita rispetto alla formulazione convenzionale.

Durante lo studio di efficacia condotto da Kinon et al. (32) la compliance a olanzapina ODT è stata valutata usando varie scale: la Rating of Medication Influences (ROMI) (50), la Treatment Compliance Interview (TCI) (51), la Nursing Assessment of Medication Acceptance (NAMA) e la Patient Global Impression (PGI) (32). La TCI è un'intervista clinica (versioni separate sono state date ai pazienti, alle famiglie e ai medici) che valuta il grado di aderenza al trattamento in tre aree: modificazioni del dosaggio; livello di supervisione del trattamento; volontà di rimanere in terapia (51). Contemporaneamente alla somministrazione delle scale, come misura della compliance, sono state misurate le concentrazioni plasmatiche di valle, considerando come adeguata l'assunzione del farmaco a concentrazioni superiori a 9 ng/mL (52).

È stato osservato un significativo miglioramento nella compliance con aumento, dal basale all'endpoint, nel ROMI Compliance score (LOCF; $p=0,031$) e una riduzione nel ROMI Non-Compliance score (LOCF; $p<0,001$). I miglioramenti della compliance sono stati rilevati già una settimana dopo l'inizio del trattamento (32).

Miglioramenti nell'attitudine all'aderenza e nel carico assistenziale del personale infermieristico sono stati osservati anche attraverso una significativa riduzione, dal basale all'endpoint, del punteggio totale della TCI e di ciascun item ("attitudine", "compliance", "assunzione", "carico infermieristico"), così come nel punteggio totale della scala NAMA, con un miglioramento significativo già dal secondo giorno ($p<0,001$). Inoltre, attraverso i punteggi della PGI, i pazienti hanno mostrato una positiva accettazione del farmaco.

Lo studio di Czekalla (34), in cui l'accettazione del trattamento e l'attitudine dei pazienti verso olanzapina sono state valutate mediante il questionario NAMA, ha riportato risultati sovrapponibili, con notevoli miglioramenti nell'attitudine verso il farmaco, l'aderenza e il carico assistenziale infermieristico dopo 2 settimane di terapia.

Dati di preferenza e di soddisfazione dei pazienti, ottenuti dagli studi di efficacia, suggeriscono che la for-

Formulazioni farmaceutiche e aderenza al trattamento farmacologico in psichiatria

mulazione orodispersibile è preferita rispetto alle altre formulazioni orali tradizionali. Allo scopo di confrontare le preferenze del paziente per la formulazione orodispersibile nei confronti di quella convenzionale, è stato condotto uno studio in aperto, randomizzato, cross-over, della durata di 12 settimane (53). Pazienti ambulatoriali stabili (CGI-S <4) affetti da schizofrenia, in trattamento con olanzapina compresse formulazione convenzionale per almeno 1 mese prima dell'inclusione nello studio, sono stati randomizzati 1:1 alla formulazione orodispersibile o a quella convenzionale e trattati per 6 settimane; è stato successivamente effettuato lo switch della formulazione e il trattamento è proseguito per altre 6 settimane.

La preferenza è stata valutata sulla base di un semplice questionario dopo le 12 settimane di trattamento. Il 61% dei pazienti ha preferito olanzapina ODT. La percentuale, significativamente maggiore rispetto al 27% di coloro che hanno preferito le compresse convenzionali, ha fatto concludere agli autori che, considerando l'importanza della preferenza del paziente come fattore di aderenza al trattamento, l'olanzapina ODT rappresenti una scelta appropriata per favorire la compliance.

CONSIDERAZIONI FARMACOECONOMICHE

Nonostante l'uso di formulazioni come olanzapina orodispersibile possa facilitare l'aderenza e ridurre il rischio di ricadute e ospedalizzazioni, non vi sono molti dati di confronto disponibili sul rapporto cost-effectiveness di formulazioni standard vs ODT nel trattamento della schizofrenia. A tal fine è stato creato un modello farmacoeconomico piuttosto complesso che include vari parametri, tra cui i livelli di aderenza alla terapia, la sospensione del trattamento per varie cause, le ricadute, con o senza ospedalizzazione, gli anni di vita aggiustati per la qualità (QALY), gli eventi avversi legati alla terapia, l'utilizzazione delle risorse e i relativi costi.

In particolare, sono stati comparati i costi diretti per anno, il QALY e il cost-effectiveness incrementale per 1 QALY guadagnato delle formulazioni standard e ODT di olanzapina, risperidone e aripiprazolo.

Sulla base di questo modello, elaborato negli Stati Uniti, olanzapina ODT è risultata più costosa (\$9,808 vs \$9,533) ma più efficace in termini di minore tasso di ospedalizzazioni (15% vs 16%) e miglior QALYs (0,747 vs 0,733) di olanzapina standard. Olanzapina ODT è apparsa più cost-effective di olanzapina standard (ICER: \$19,643) e di risperidone standard (ICER: \$31,966) e dominante (meno costosa e più efficace) rispetto a risperidone ODT e aripiprazolo nelle due formulazioni (31).

CONCLUSIONI

La scelta del farmaco antipsicotico più appropriato e della sua formulazione ottimale nel paziente con disturbi psichiatrici è una questione critica che deve tener conto sia dell'efficacia sia dei parametri relativi alla tollerabilità e alla facilità d'uso, elementi che possono sostenere l'aderenza al trattamento nel lungo termine. Questo è particolarmente importante perché la schizofrenia e il disturbo bipolare sono malattie croniche in cui i pazienti richiedono un trattamento di anni o per tutta la vita.

Uno degli elementi essenziali della compliance alla terapia nei pazienti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare è indubbiamente rappresentato dall'accettazione iniziale della terapia farmacologica durante la fase acuta della malattia: i pazienti sono infatti più propensi ad accettare un trattamento efficace nel migliorare la sintomatologia e che sia soprattutto ben tollerato. Quindi, accanto all'efficacia, elemento primario nella scelta di un farmaco antipsicotico, non meno significativi risultano essere quei fattori legati al profilo di sicurezza, di maneggevolezza, di facilità e praticità di somministrazione, in grado di influenzare positivamente anche il rapporto paziente/medico e paziente/caregiver, con conseguente miglioramento dell'aderenza e degli esiti a medio-lungo termine.

La formulazione orodispersibile di olanzapina prodotta con tecnologia ZYDIS (Velotab) soddisfa pienamente queste necessità in virtù delle sue ben note caratteristiche di efficacia e sicurezza, del suo favorevole profilo di cost-effectiveness e della sua facilità d'impiego. La praticità d'uso e la maneggevolezza di questa formulazione sono in grado di favorire l'accettazione del trattamento da parte dei pazienti psichiatrici e appaiono inoltre ridurre il carico della malattia per caregiver quali familiari e infermieri.

Conflitto d'interesse

La dott.ssa Cristiana Cecchi effettua consulenze scientifiche per Eli Lilly Italia.

Il prof. Pier Luigi Canonico ha ricevuto compensi come consulente da: Amgen, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, Eli Lilly, Eisai, Grünenthal, InterMune, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Sigma Tau e grant di ricerca da Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Grünenthal, Sigma Tau.

BIBLIOGRAFIA

1. Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; (407): 83-6.

2. Colom F, Argyropoulos S, Vieta E. Non-adherence in bipolar disorders: more than a wrong decision. In: Vieta E (ed). *Bipolar disorders: clinical and therapeutic progress*. Madrid: Panamericana, 2001; pp. 169-83.
3. Hogarty GE, Goldberg SC, Schooler NR, et al. Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. II. Two-year relapse rates. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 603-8.
4. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21: 419-29.
5. Frank E, Perel JM, Mallinger AG, et al. Relationship of pharmacologic compliance to long-term prophylaxis in recurrent depression. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 231-5.
6. Haynes RB, Sackett DL. *Compliance in health care*. Baltimore, MD: Johns Hopkins Press. 1979
7. National Institute of Health. Research on adherence to interventions for mental disorders. Available at <http://www.grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PA-03-111.html>.
8. Nichols-English G, Poirier S. Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40: 475-85.
9. Verdoux H, Lengronne J, Liraud F, et al. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 203-10.
10. Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 16): 10-3.
11. Colom F, Vieta E, Martínez A, et al. What is the role of psychotherapy in the treatment of bipolar disorders? *Psychother Psychosom* 1998; 67: 3-9.
12. Reinares M, Colom F, Martínez-Arán A, et al. Therapeutic interventions focused on the family of bipolar patients. *Psychother Psychosom* 2002; 71: 2-10.
13. Scott J, Teasdale JD, Paykel ES, et al. Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual depression. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 440-6.
14. Adams J, Scott J. Predicting medication adherence in severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 119-24.
15. Colom F, Vieta E. Non-adherence in psychiatric disorders: misbehaviour or clinical feature? *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 161-3.
16. San L, Casillas M, Ciudad A, et al. Olanzapine orally disintegrating tablet: a review of efficacy and compliance. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14: 203-14.
17. US Food and Drug Administration [online] - Guidance for Industry - Orally Disintegrating Tablets - Available from URL: www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070578.pdf
18. Brown D. Orally disintegrating tablets. Taste over speed. *Drug delivery technology*. Vol. 3 No. 6 September 2003, Posted On: 3/28/2008
19. Seager H. Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50: 375-82.
20. De Roche CC. Consumer preference for orally disintegrating tablets over conventional forms of medication: evolving methodology for medication intake in dysphagia. Abstracts of Posters Presented at the Twelfth Annual Meeting of the Dysphagia Research Society, San Francisco, California, USA, October 2-4, 2003. *Disphagia* 2005; 20: 77-86.
21. Shen YC, Lee MY, Lin CC, et al. Orally disintegrating olanzapine for the treatment of a manic patient with esophageal stricture plus chronic pharyngitis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 541-2.
22. Tornatore FL. Orally disintegrating antipsychotics may promote compliance and adherence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1493-4 [Author reply to: *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 122-33].
23. Thyssen A, Remmerie B, D'Hoore P, et al. Rapidly disintegrating risperidone in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder: a summary of ten phase I clinical trials assessing taste, tablet disintegration time, bioequivalence, and tolerability. *Clin Ther* 2007; 29: 290-304.
24. Bergstrom RF, Mitchell M, Witcher J, et al. Rapid onset of absorption with olanzapine orally disintegrating tablets. *Schizophr Res* 2004; 67 (suppl 1): 160.
25. Witcher JW, Bergstrom RF, Cerimele BJ, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of olanzapine rapidly-disintegrating tablets. [abstract no.3431]. American Association of Pharmacists Annual Meeting; 1998 Nov 15-19; San Francisco (CA). Available at URL: http://www.aapsj.org/abstracts/AM_1998/3431.html
26. Zyprexa-EPAR Summary for the public. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000115/WC500055202.pdf
27. Zyprexa Zydis (Olanzapine ODT). Approved Agreed-Upon Labeling. Available from URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/20592se1-019_zyprexa_lbl.pdf
28. Markowitz JS, DeVane CL, Malcolm RJ, et al. Pharmacokinetics of olanzapine after single-dose oral administration of standard tablet versus normal and sublingual administration of an orally disintegrating tablet in normal volunteers. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 164-71.
29. Chue P, Jones B, Taylor CC, Dickson R. Dissolution profile, tolerability, and acceptability of the orally disintegrating olanzapine tablet in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 771-4.
30. Hobbs D, Karaganis J, Treuer T, et al. An in vitro analysis of disintegration times of different formulations of orally disintegrating. 10th World Congress of Biological Psychiatry; Prague, Czech Republic; May 29-June 02, 2011.
31. data on file: Eli Lilly and Company.
32. Kinon BJ, Hill AL, Liu H, et al. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill, non-compliant patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 97-102.
33. Dardennes R, Chartier F, Heurtebize N, et al. Naturalistic use of the orally disintegrating tablet formulation of olanzapine in acute schizophrenic patients: an observational prospective study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7 (suppl 2): P01.389.
34. Czekalla J, Wagner T, Schacht A, et al. Effectiveness and medication acceptance of olanzapine disintegrating tablets compared to standard olanzapine tablets in acutely treated psychiatric patients. *Patient Prefer Adherence* 2007; 1: 19-27.
35. Hori H, Ueda N, Yoshimura R, et al. Olanzapine orally disintegrating tablets (Zyprexa Zydis) rapidly improve excitement components in the acute phase of first-episode schizophrenic patients: an open-label prospective study. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 741-5.
36. Rouillon, F, Chartier F, Lukasiewicz M, et al. Effectiveness of olanzapine standard oral tablet and orally disintegrating tablet in a 1-year European observational study. 23rd European College of Neuropsychopharmacology Congress (ECNP); Amsterdam, The Netherlands; 28 August-1 September 2010.
37. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-76.
38. Guy W. *Clinical Global Impressions ECDEU Assessment. Manual for Psychopharmacology, Revised* (DHEW Publ. No. ADM 76-338). Rockville, MD: National Institute of Mental Health, 1976; 218-22.
39. Pascual JC, Perez V, Martin JL, et al. Olanzapine orally-disintegrating tablet in severe psychotic agitation: a naturalistic study. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35: 47-51.

Formulazioni farmaceutiche e aderenza al trattamento farmacologico in psichiatria

40. Hatta K, Kawabata T, Yoshida K, et al. Olanzapine orally disintegrating tablet vs. risperidone oral solution in the treatment of acutely agitated psychotic patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 367-71.
41. Wen-Yu Hsu, Si-Sheng Huang, Bo-Shyan Lee, et al. Comparison of intramuscular olanzapine, orally disintegrating olanzapine tablets, oral risperidone solution, and intramuscular haloperidol in the management of acute agitation in an acute care psychiatric ward in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 230-4.
42. de Haan L, van Amelsvoort T, Rosien K, et al. Weight loss after switching from conventional olanzapine tablets to orally disintegrating olanzapine tablets. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 175: 389-90.
43. Chawla B, Luxton-Andrew H. Long-term weight loss observed with olanzapine orally disintegrating tablets in overweight patients with chronic schizophrenia. A 1 year open-label, prospective trial. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 211-6.
44. Stip E, Anselmo K, Wolfe M, et al. Long-term treatment with atypical antipsychotics and risk of weight gain. *Drug Saf* 2006; 29: 550-2 [Author reply 552 to: *Drug Saf* 2006; 29: 303-19].
45. Arranz B, San L, Dueñas RM, et al. Lower weight gain with the orally disintegrating olanzapine than with standard tablets in first-episode never treated psychotic patients. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 11-5.
46. Karagianis J, Grossman L, Landry J, et al. A randomized controlled trial of the effect of sublingual orally disintegrating olanzapine versus oral olanzapine on body mass index: the PLATYPUS Study. *Schizophrenia Research* 2009; 113: 41-8.
47. Eberle-Wang K, Braun BT, Simansky KJ. Serotonin contracts the isolated rat pylorus via a 5-HT₂-like receptor. *Am J Physiol* 1994; 266: R284-R291.
48. Crocq MA, Guillon MS, Bailey PE, et al. Orally disintegrating olanzapine induces less weight gain in adolescents than standard oral tablets. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 453-4.
49. Karagianis J, Landry J, Milev R, et al. A 16-week, randomized, doublet blind, double dummy trial of sublingual orally disintegrating olanzapine vs standard olanzapine tablets in patients who gained weight during olanzapine treatment: the PLATYPUS Study. *Schizophr Res* 2008; 102/1-3 (suppl 2): 238.
50. Weiden P, Rapkin B, Mott T, et al. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20: 297-310.
51. Weiden PJ, Mott T, Curcio N. Recognition and management of neuroleptic noncompliance. In: Shriqui C, Nasrallah H (eds). *Contemporary issues in the treatment of schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995; 463-85.
52. Perry PJ, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 472-7.
53. Bitter I, Treuer T, Dilbaz N, et al. Patients' preference for olanzapine orodispersible tablet compared with conventional oral tablet in a multinational, randomized, crossover study. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 894-903.