

# Quetiapina a rilascio prolungato (RP): profilo farmacologico e vantaggi terapeutici

*Nuova Edizione*

A cura di Luca Pani<sup>1</sup> e Mariangela Strada<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Istituto Tecnologie Biomediche  
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Milano e PharmaNess  
Parco Scientifico e Tecnologico della Sardegna, Pula (Cagliari)*

<sup>2</sup> *Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Facoltà di Farmacia,  
Università degli Studi di Ferrara*

# Quetiapina a rilascio prolungato (RP): profilo farmacologico e vantaggi terapeutici

*Nuova Edizione*

A cura di Luca Pani<sup>1</sup> e Mariangela Strada<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Istituto Tecnologie Biomediche  
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Milano e PharmaNess  
Parco Scientifico e Tecnologico della Sardegna, Pula (Cagliari)*

<sup>2</sup> *Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Facoltà di Farmacia,  
Università degli Studi di Ferrara*

## Indice

Introduzione: <i>compliance</i> e terapia personalizzata .....	3
La nuova formulazione di quetiapina-RP .....	6
Farmacocinetica e metabolismo.....	8
Effetti farmacodinamici e implicazioni per la pratica clinica.....	10
Profilo clinico di quetiapina-RP .....	13
Dimensioni della schizofrenia: ansia e depressione.....	17
<i>Switch</i> da quetiapina-RI a quetiapina-RP.....	21
Considerazioni cliniche e conclusioni .....	22
Bibliografia.....	23

## **Quetiapina a rilascio prolungato (RP): profilo farmacologico e vantaggi terapeutici**

**Nuova Edizione**

Anno XII, N. 15, novembre 2009

ISSN 1974-6679  
ISBN 978 88 7556 495 7

### **Comitato Editoriale**

Laura Brogelli  
Giuliana Gerardo  
Claudio Oliveri  
Siobhan Ward

### **Redazione**

Rosy Bajetti

### **Produzione**

Atlanta Biondi  
Loredana Biscardi  
Silvia Minora  
Rita Sgreccia



Wolters Kluwer Health Italy Ltd

Via B. Lanino, 5  
20144 Milano

Via R. Gigante, 20  
00143 Roma

© 2009 Wolters Kluwer Health

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di novembre 2009 da GECA S.p.A. (Cesano Boscone - MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

*Si ringrazia Astra Zeneca S.p.A. per il contributo bibliografico fornito.*

ASZCZZ7509

---

# Introduzione: *compliance* e terapia personalizzata

Quetiapina fumarato è un derivato dibenzotiazepinico (*Figura 1*) utilizzato come trattamento di prima linea della schizofrenia, sia negli episodi acuti sia per le recidive<sup>[1]</sup>; questa molecola è stata registrata per la prima volta in Europa nel 1997 e finora è stata disponibile esclusivamente nella formulazione a rilascio immediato (RI)<sup>[2]</sup>.

Quetiapina-RI viene somministrata due volte al giorno in un *range* di dosi comprese tra 150 mg/die e 750 mg/die, con una titolazione di 4 giorni (rispettivamente di 50 mg il primo giorno, 100 mg il secondo giorno, 200 mg il terzo giorno e 300 mg il quarto giorno), per raggiungere una dose media pari a circa 300 mg/die<sup>[3]</sup>. Per altre indicazioni sono previsti dosaggi (iniziali e medi) e modalità di titolazione differenti. Studi clinici, condotti successivamente alla registrazione, hanno modificato, aumentandola, la dose media ottimale di quetiapina-RI nel trattamento della schizofrenia, raggiungendo dapprima un dosaggio giornaliero medio pari a 450 mg e, più recentemente, un *range* compreso tra 500 e 600 mg<sup>[4,5]</sup>.

Rispetto ai neurolettici classici di prima generazione, gli antipsicotici atipici sono generalmente ben tollerati, tuttavia le complesse modalità posologiche, la variabilità delle risposte nell'attività cerebrale e il tempo necessario alla comparsa dell'effetto terapeutico (sino a 4 settimane) possono compromettere la risposta individuale al trattamento, tanto da richiedere aggiustamenti della dose di farmaco, oppure uno *switch* ad altre molecole<sup>[6]</sup>. Tutte queste situazioni (farmacologiche e cliniche) possono diminuire l'adesione del paziente alla terapia, scoraggiando l'assunzione del farmaco. In tutti i pazienti, in particolare in quelli affetti da schizofrenia, la mancata assunzione del farmaco produce un progressivo e sostanziale peggioramento dei sintomi, un aumento della frequenza delle ospedalizzazioni, un esito peggiore e un aumento dei costi sanitari per la salute mentale<sup>[7]</sup>.

Una modalità di assunzione più semplice, per esempio una sola compressa al giorno, garantisce una migliore aderenza al trattamento, che, qualunque sia la patologia, è inversamente proporzionale alla frequenza delle somministrazioni (*Figura 2*)<sup>[8]</sup>.

Figura 1. Formula chimica di quetiapina fumarato.

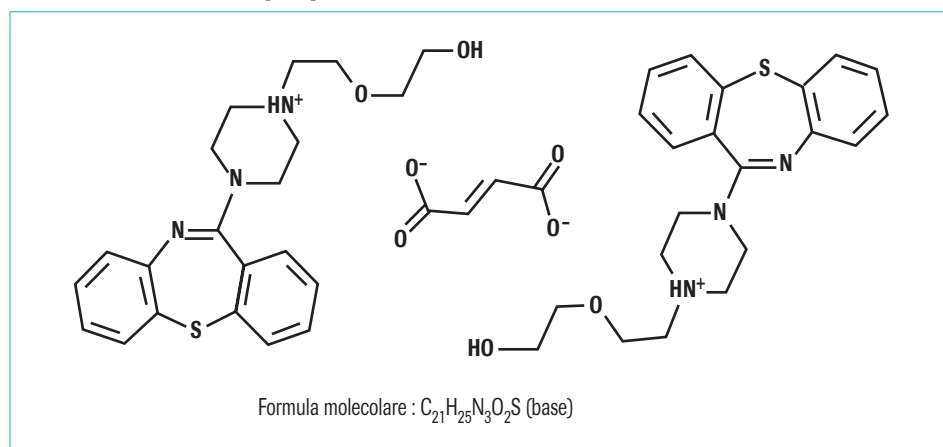
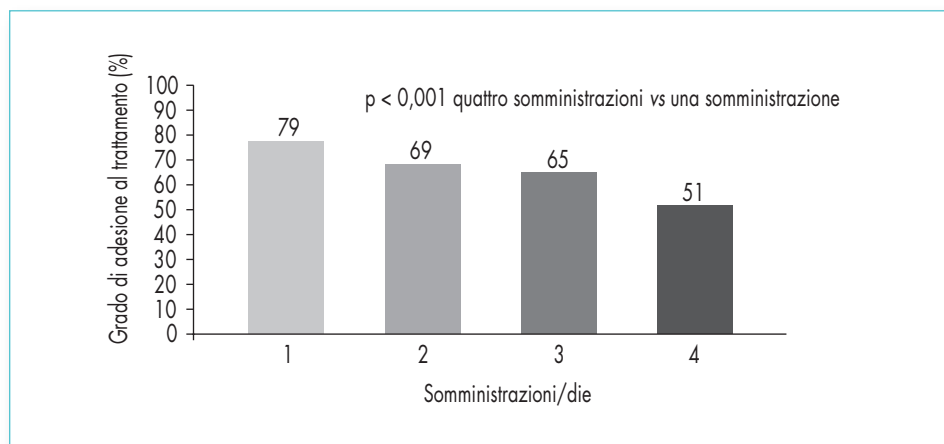


Figura 2. Adesione al trattamento in base al numero di somministrazioni giornaliere (elaborata graficamente da<sup>[8]</sup>).



Quetiapina a rilascio prolungato (RP) è una nuova formulazione di quetiapina, sviluppata per ottenere tutti quei vantaggi riassumibili nella “rapidità di un rilascio prolungato”. Una singola somministrazione giornaliera è preferita dai pazienti<sup>[8,9]</sup> perché consente di raggiungere più rapidamente la dose efficace<sup>[10]</sup>. La singola somministrazione riduce, inoltre, gli effetti indesiderati, dal momento che il picco farmacocinetico è meno pronunciato<sup>[11]</sup> e riduce l’entità delle interazioni con altri farmaci<sup>[12]</sup>.

Una terapia antipsicotica personalizzata sarebbe sempre auspicabile, anche se appare piuttosto complessa da realizzare nella pratica clinica, a causa dei numerosi fattori che condizionano l’esito terapeutico. Tra questi è necessario ricordare la fase in cui la malattia si trova, l’aderenza alla terapia e i fattori ambientali e sociali<sup>[6]</sup>. Kraemer et al. hanno proposto di identificare tutti questi fattori come moderatori o mediatori della terapia, da inserire nell’ambito di un’analisi di *clustering*, che permetta di suddividere i pazienti in gruppi (*clusters*) con caratteristiche simili, così da favorire la scelta di un trattamento antipsicotico “su misura”<sup>[6,13]</sup>.

In base a questo tipo di analisi, i moderatori della terapia antipsicotica sono fattori che consentono di selezionare i pazienti e di individuare le condizioni migliori per rendere probabilisticamente più efficace una terapia antipsicotica<sup>[13]</sup>. Questi fattori comprendono:

- **sesso:** le donne presentano soprattutto sintomi positivi classici della schizofrenia e rispondono alla terapia antipsicotica più rapidamente degli uomini;
- **età:** gli adolescenti che presentano un esordio precoce della malattia necessitano di frequenti aggiustamenti della terapia, mentre i pazienti anziani, spesso in multiterapia per altre patologie concomitanti, sono più a rischio di interrompere l’assunzione degli antipsicotici o di manifestare eventi avversi;
- **fattori ambientali e sociali:** possono condizionare l’aderenza alla terapia e quindi compromettere la risposta a eventuali aggiustamenti della dose oppure allo *switch* ad altre molecole antipsicotiche;
- **alterazioni metaboliche** (sovrappeso, dislipidemie, diabete): possono modificare indirettamente la farmacocinetica, la farmacodinamica (vedi oltre), il profilo del *binding* recettoriale e quindi l’efficacia e la sicurezza degli antipsicotici;

- **fattori genetici:** dovrebbero essere considerati nell'approccio terapeutico alla schizofrenia, analogamente a quanto avviene per i pazienti affetti da altre condizioni morbose quali la depressione.

Si definiscono mediatori quei fattori importanti per valutare le differenze nella risposta al trattamento antipsicotico<sup>[13]</sup>: l'efficacia clinica, la tollerabilità, le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche. Gli antipsicotici presentano una finestra terapeutica ristretta; l'occupazione del 65% dei recettori D<sub>2</sub> produce, in genere, un effetto terapeutico, mentre un'occupazione recettoriale superiore all'80% provoca sintomi extrapiramidali<sup>[6]</sup>. Le formulazioni orali a rilascio prolungato, come quetiapina, migliorano l'effetto terapeutico perché garantiscono sia una più alta concentrazione plasmatica, sia una migliore affinità recettoriale all'interno della finestra terapeutica<sup>[6]</sup>.

Infine, l'analisi di *clustering* si è mostrata rilevante per identificare i sottogruppi di pazienti con caratteristiche individuali simili, così da poter valutare l'effetto dei farmaci antipsicotici sulla performance neurologica e per analizzare le modalità di trattamento che possono influenzare o condizionare l'adesione al trattamento da parte dei pazienti affetti da schizofrenia<sup>[6]</sup>. Questo tipo di analisi è utile per raggruppare i pazienti in base al profilo dei sintomi e per identificare eventuali differenze predittive di una diversa risposta alla terapia antipsicotica. L'analisi dei *clusters* potrebbe inoltre consentire il raggruppamento dei farmaci antipsicotici in base alle loro caratteristiche farmacodinamiche, quali l'affinità di legame ai recettori, oppure la sede dell'attività nella corteccia frontale o nello striato<sup>[6]</sup>.

# La nuova formulazione di quetiapina-RP

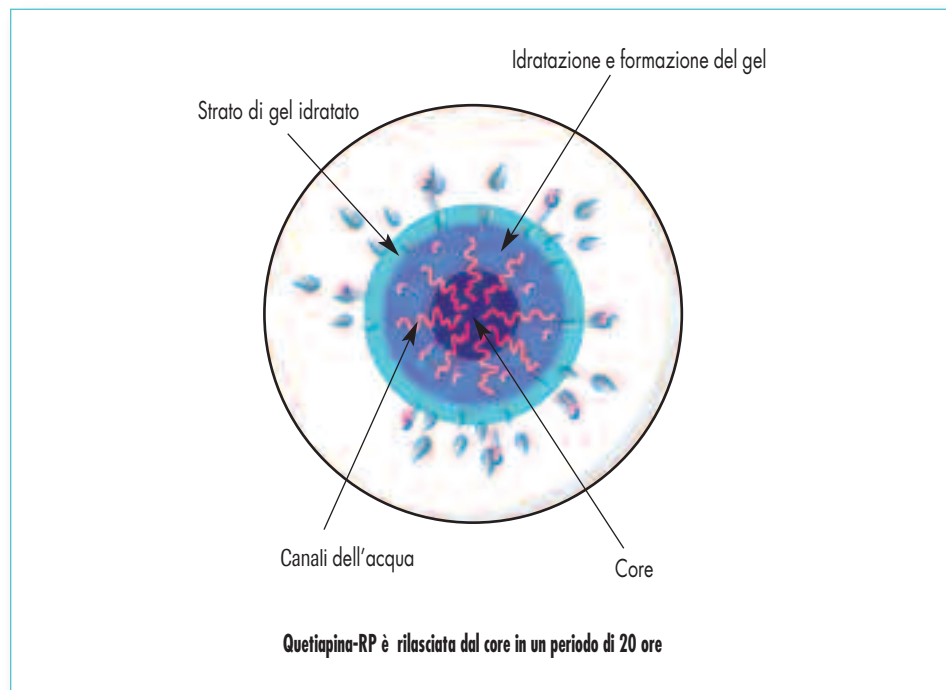
Nell'intento di produrre una formulazione RP che consentisse la somministrazione di quetiapina una sola volta al giorno anziché due, come nella forma a rilascio immediato, il gruppo di sviluppo di prodotto di AstraZeneca aveva i seguenti obiettivi:

- ottenere una molecola con una concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) ritardata rispetto alla formulazione RI;
- assicurare la stessa esposizione totale/die con la medesima dose totale, in termini di area sotto la curva (*area under the curve*, AUC) allo *steady-state*;
- esporre il paziente alla dose terapeutica in tempi significativamente più brevi, senza aumentare la frequenza degli eventi avversi (soprattutto ipotensione e sedazione) osservati con quetiapina-RI in caso di titolazione inappropriata.

Come risultato si è ottenuta la registrazione di quetiapina-RP, disponibile in compresse con contenuto in principio attivo equivalente a 50 (pesca), 200 (giallo), 300 (giallo pallido) o 400 mg (bianco).

Differentemente dalle compresse a rilascio immediato, la formulazione delle compresse a rilascio prolungato risulta fondamentale nel ritardare la velocità con cui quetiapina è liberata nel tratto digestivo. In particolare, le compresse di quetiapina-RP sono costituite da lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, citrato di sodio, idrossipropilmetilcellulosa e

Figura 3. Composizione farmaceutica della formulazione RP di quetiapina.



stearato di magnesio e sono rivestite da un film che contiene idrossipropilmetilcellulosa, polietilenglicole 400, diossido di titanio e ossido di ferro rosso (per le compresse da 50 mg) o giallo (in differenti concentrazioni nelle compresse da 50, 200 o 300 mg).

Il nucleo delle compresse di quetiapina-RP ha una composizione in eccipienti diversa rispetto a quella di quetiapina-RI, in particolare per quanto riguarda (Figura 3):

- sodio amido-glicolato, presente nella formulazione RI ma non in quella RP. Il sodio amido-glicolato è un polimero semisintetico di origine vegetale noto per le sue proprietà disgreganti, che favorisce il rilascio immediato;
- idrossipropilmetilcellulosa (*hydroxypropyl methylcellulose*, HPMC), presente nella formulazione RI solo nel film di rivestimento (è tra i costituenti del nucleo delle compresse RP). L'HPMC è un polimero semisintetico di origine vegetale a base cellulosica, costituito da alchil/idrossialchilcellulosa etere con gruppi funzionali metossilici e idrossipropilici. Si tratta di un polimero inerte, caratterizzato da un'elevata solubilità in acqua e da proprietà visco-elastiche; è impiegato sia in preparati per uso oftalmico, sia in formulazioni per somministrazione orale. L'utilizzo di HPMC nella preparazione di matrici idrofiliche nella forma di capsule o compresse per somministrazione orale è sostanzialmente in relazione alla proprietà di tale polimero di ritardare il rilascio di principi attivi nel tratto digestivo. La peculiarità di HPMC di rallentare il rilascio di farmaci è correlata alla formazione di un gel a elevata viscosità, in grado di proteggere la compressa dall'afflusso di acqua e regolare gli efflussi di principio attivo<sup>[14]</sup>.

Rispetto alla forma farmaceutica convenzionale a rilascio immediato, la nuova formulazione RP consente, nella maggior parte dei casi, il raggiungimento della dose terapeutica di quetiapina mediante la somministrazione del farmaco una sola volta al giorno.

## Farmacocinetica e metabolismo

Gli studi condotti su quetiapina-RP dimostrano che i parametri farmacocinetici della nuova formulazione somministrata una volta al giorno corrispondono a quelli rilevati dopo somministrazione di quetiapina-RI due volte al giorno, seppure con importanti differenze specifiche.

Quetiapina-RI rilascia immediatamente nel tratto gastrointestinale tutto il principio attivo contenuto nella compressa; i tempi di assorbimento ed eliminazione sono quindi rapidi. Quetiapina-RP è formulata, invece, in modo tale da rilasciare il principio attivo gradualmente, nell'arco di circa 20 ore. Non vi sono differenze nell'emivita, che è approssimativamente di 6-7 ore per entrambe le formulazioni, né nelle modalità di assorbimento e di eliminazione<sup>[15]</sup>.

Ne deriva che le differenze farmacocinetiche più significative riguardano il picco di concentrazione plasmatica raggiunto dopo circa 1 ora e 30 minuti con la formulazione RI ( $944,0 \pm 28,1$  ng/ml), rispetto alle 6 ore con quella RP ( $470,7 \pm 33,1$  ng/ml) [Figura 4]<sup>[15]</sup>.

Come diverrà chiaro in seguito, le differenze di picco di concentrazione plasmatica tra le due formulazioni hanno importanti implicazioni, rilevanti in termini di efficacia iniziale, modalità di somministrazione e tollerabilità.

La Figura 5 mostra le concentrazioni plasmatiche di quetiapina-RI e quetiapina-RP allo *steady-state* rilevate nell'arco di 24 ore, dopo somministrazione, rispettivamente, di due dosi da 150 mg a distanza di 12 ore e di 300 mg in dose unica. Appare evidente come la biodisponibilità delle due formulazioni sia sovrapponibile in termini di AUC ( $5882$  ng  $\times$  h/ml per quetiapina-RI e  $6147$  ng  $\times$  h/ml per quetiapina-RP), assorbimento ed eliminazione<sup>[15]</sup>.

Anche il profilo farmacocinetico dei metaboliti rispecchia quello del composto di partenza dopo somministrazione sia di quetiapina-RI sia di quetiapina-RP. Dopo somministrazione di quetiapina-RP, le concentrazioni plasmatiche di quetiapina sulfossido (metabolita inattivo), 7-idrossiquetiapina (debolmente attivo) e *N*-desalchil-quetiapina o norquetiapina

Figura 4. Curve della cinetica dopo singola somministrazione di quetiapina-RI 300 mg e quetiapina-RP 300 mg (modificata graficamente da<sup>[15]</sup>).

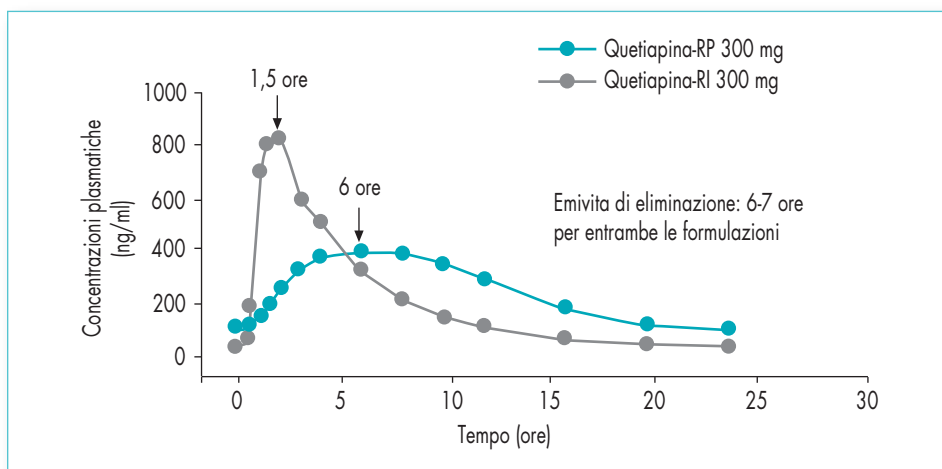
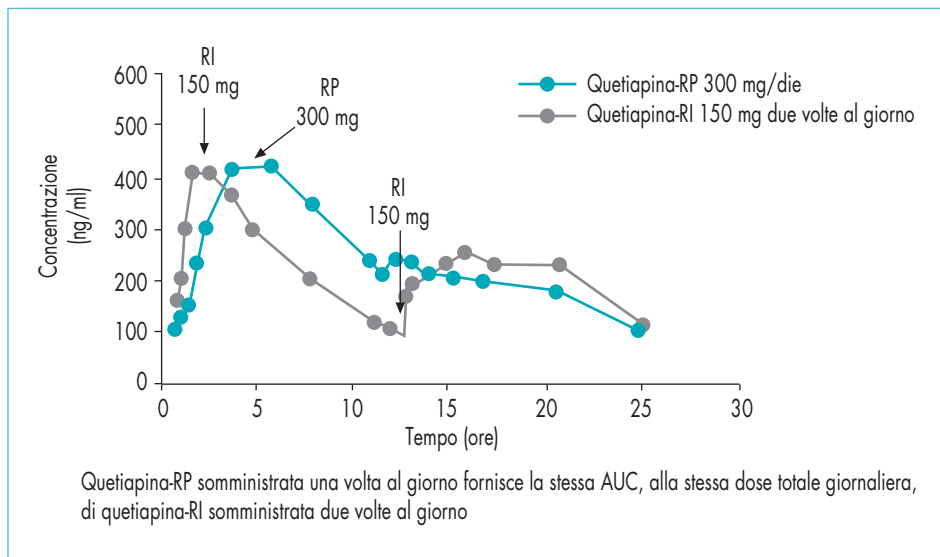


Figura 5. Curve della cinetica allo *steady-state*, dopo somministrazione di quetiapina-RP 300 mg in singola dose e quetiapina-RP in due dosi di 150 mg a distanza di 12 ore l'una dall'altra (modificata graficamente da<sup>[15]</sup>).



(attivo) si mantengono più a lungo nel tempo e sono proporzionalmente superiori rispetto a quelle rilevate con la formulazione RI<sup>[15]</sup>.

È interessante rilevare come gli effetti dell'assunzione del cibo sulla farmacocinetica di quetiapina-RP dipendano dalla composizione del pasto. In caso di assunzione di cibo a basso contenuto di grassi non vi sono differenze rispetto alla condizione di digiuno, mentre in caso di un pasto a elevato contenuto di grassi si riscontra un aumento statisticamente significativo dell'AUC e della  $C_{max}$ . Il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% nel rapporto non digiuno/digiuno è risultato al di sopra di quello predefinito, compreso tra 0,80 e 1,25<sup>[15]</sup>. Pertanto, è raccomandata l'assunzione di quetiapina-RP a stomaco vuoto.

# Effetti farmacodinamici e implicazioni per la pratica clinica

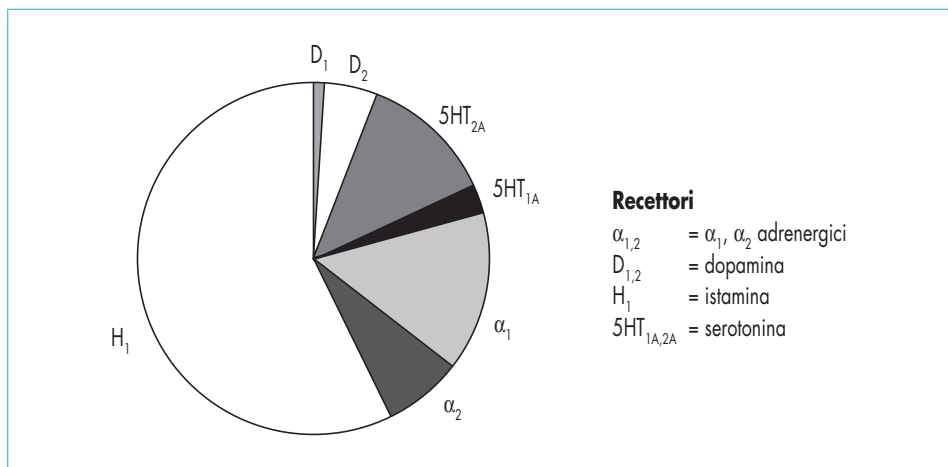
Quetiapina antagonizza diversi recettori a livello centrale, compresi quelli per dopamina ( $D_1$  e  $D_2$ ), serotonina ( $5HT_{1A}$  e  $5HT_{2A}$ ) e acetilcolina. Tuttavia, i recettori per i quali quetiapina mostra maggiore affinità sono quelli istaminergici ( $H_1$ ) e  $\alpha$ -adrenergici ( $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ ) [Figura 6]<sup>[16]</sup>.

La formulazione RP non modifica il profilo farmacodinamico di quetiapina, bensì le modalità con le quali si lega ai suddetti recettori.

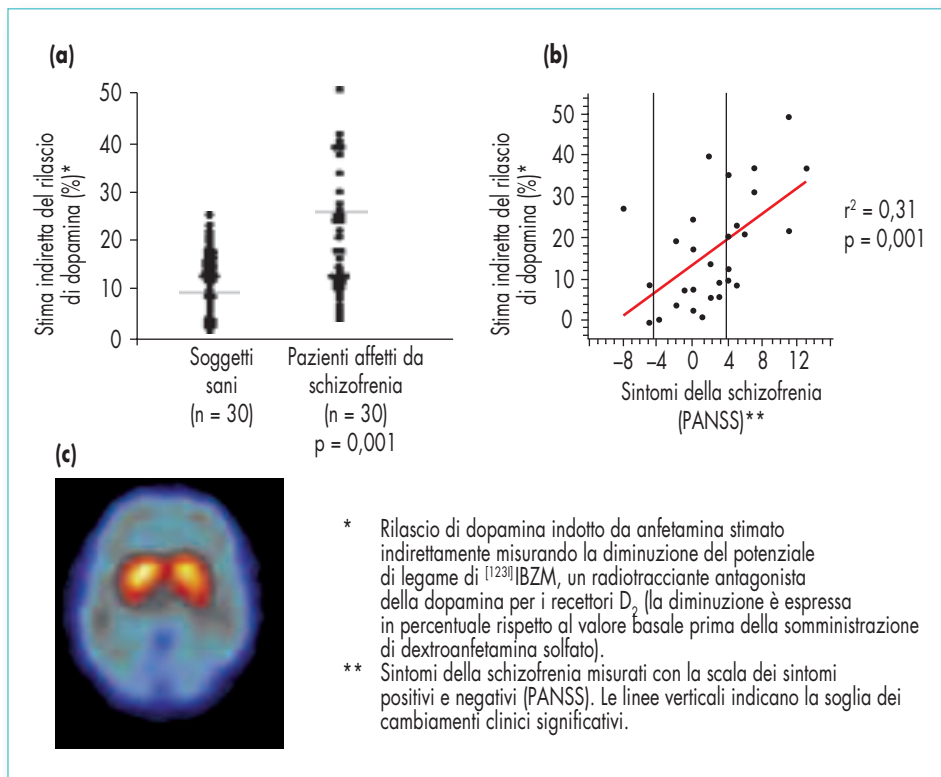
Recentemente, al concetto tradizionale di affinità recettoriale (*binding*) nella valutazione dell'efficacia e della tollerabilità di un antipsicotico si sono aggiunti anche quello di tempo di dissociazione del farmaco dal recettore e, soprattutto, quello di disponibilità del farmaco sul recettore nel corso del tempo<sup>[17]</sup>. L'esperienza con farmaci a lento rilascio o a rilascio prolungato, che determinano una minore fluttuazione dei livelli plasmatici del principio attivo e dei suoi metaboliti e un'occupazione recettoriale più stabile, ha evidenziato la possibilità di migliorare gli esiti clinici del trattamento nel caso, per esempio, degli antipsicotici<sup>[17]</sup>.

Nei farmaci con alta affinità per i recettori  $D_2$  (es. paliperidone), la riduzione dei "picchi" e delle "valli" nelle concentrazioni plasmatiche, che si ottiene grazie alla formulazione RP mediante pompa osmotica (OROS<sup>®</sup>), influenza l'espressione degli effetti antidopaminergici del farmaco rispetto alla formulazione RI<sup>[18]</sup>. Nel caso della quetiapina-RP, invece, l'impatto del rilascio prolungato si esplica principalmente sulla modalità di legame del farmaco con i recettori  $H_1$  e  $\alpha_1$ . Da un punto di vista clinico, nel caso dei farmaci a elevato antagonismo  $D_2$ , si ottiene una riduzione dell'incidenza degli effetti extrapiramidali<sup>[18]</sup>, mentre per quetiapina si riduce il rischio di ipotensione ortostatica e di sedazione, che tradizionalmente giustificano la lenta titolazione prevista all'avvio del trattamento con la formulazione RI. La formulazione RP permette una modalità di titolazione più rapida e più adatta alla gestione della fase acuta della schizofrenia.

Figura 6. Profilo di legame recettoriale di quetiapina: affinità di legame (modificata graficamente da<sup>[16]</sup>).



**Figura 7.** (a) Confronto tra rilascio di dopamina in soggetti sani e affetti da schizofrenia. (b) Correlazione tra rilascio di dopamina e sintomi positivi della schizofrenia. (c) Sezione encefalica transassiale a livello del nucleo caudato, che mostra la distribuzione del radiotracciatore  $^{123}\text{I}$ IBZM selettivo per i recettori  $\text{D}_2$  della dopamina in un soggetto sano (modificata graficamente da<sup>[20,21]</sup>).



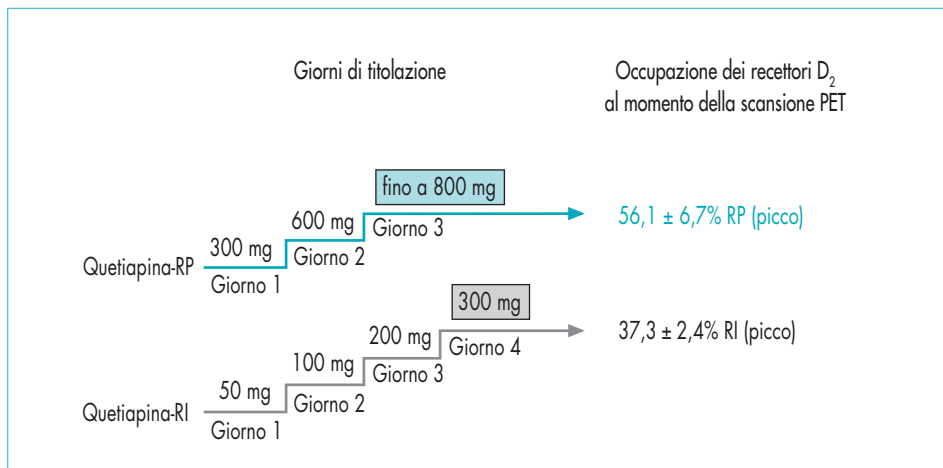
Il passaggio dalla prima alla seconda formulazione ha comportato una consistente riduzione dei tempi di titolazione. L'aumento lento e progressivo del dosaggio, che prima doveva essere effettuato dal paziente sotto controllo medico, ora avviene grazie al meccanismo di lento rilascio, proprio della formulazione innovativa, che consente una sorta di titolazione automatica (ovvero di "autotitolazione")<sup>[2,19]</sup>.

Giova ricordare come, ancora oggi, il blocco dei recettori  $\text{D}_2$  sia riconosciuto come il meccanismo d'azione principale dei farmaci antipsicotici nella terapia dei sintomi positivi della schizofrenia (Figura 7)<sup>[20,21]</sup>, sebbene anche la combinazione di un antagonismo recettoriale per i recettori  $5\text{-HT}_2$  rispetto ai recettori  $\text{D}_2$  contribuisca alle proprietà antipsicotiche di quetiapina e alla ridotta tendenza a indurre reazioni extrapiramidali<sup>[19]</sup>.

Come precedentemente riportato, la titolazione rapida di quetiapina-RP consente di raggiungere dosi elevate di farmaco in tempi più rapidi rispetto a quanto avveniva con la titolazione della formulazione RI. Nella terza giornata quetiapina-RP può raggiungere, se necessario, 800 mg, mentre quetiapina-RI prevede di somministrare, in quarta giornata, soltanto 300 mg.

A tale proposito, Mamo et al.<sup>[22]</sup> hanno condotto uno studio in aperto in 12 pazienti, nel quale è stata misurata, mediante tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET), la percentuale di occupazione recettoriale dopo trattamento con quetiapina.

**Figura 8.** Differenze di occupazione recettoriale D<sub>2</sub> (rilevate mediante PET), secondo la formulazione di quetiapina utilizzata e il tempo di titolazione impiegato (elaborata graficamente da<sup>[22]</sup>).



pina-RI e con quetiapina-RP alle dosi di 300, 600 e 800 mg/die. I risultati hanno dimostrato che con 300 mg di quetiapina-RI, al momento del picco plasmatico, è occupato il 37,3% ± 2,4% dei recettori D<sub>2</sub> cerebrali, mentre con 800 mg di quetiapina-RP, al picco, è occupato il 56,1% ± 6,7% dei recettori D<sub>2</sub> cerebrali.

Secondo le modalità di titolazione registrate e autorizzate, con quetiapina-RP è dunque possibile ottenere, nella terza giornata, un'occupazione dei recettori D<sub>2</sub> pari quasi al 60%, nettamente superiore rispetto a quanto ottenibile con quetiapina-RI (Figura 8). Considerando il ruolo centrale dei recettori D<sub>2</sub> nella sintomatologia della schizofrenia, va riconosciuto un potenziale vantaggio della nuova formulazione di quetiapina in termini di incisività sulle manifestazioni produttive della malattia.

# Profilo clinico di quetiapina-RP

L'efficacia clinica di quetiapina-RP in acuto è stata valutata, in particolare, in uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 6 settimane<sup>[23]</sup>. Sono stati arruolati 588 pazienti affetti da schizofrenia diagnosticata secondo i criteri del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*<sup>[24]</sup>. I pazienti sono stati suddivisi in modo casuale in gruppi di trattamento con quetiapina-RP, rispettivamente alle dosi di 400, 600 o 800 mg/die in monosomministrazione serale, quetiapina-RP 400 mg/die in due somministrazioni o placebo. La titolazione di quetiapina-RP è stata di 300 mg il primo giorno, 400 o 600 mg il secondo giorno e 800 mg dal terzo giorno, secondo i dosaggi previsti, mentre la titolazione di quetiapina-RP è stata 50 mg il primo giorno, 100 mg il secondo, 200 mg il terzo e 400 mg dal quinto giorno.

Dei pazienti arruolati, il 76% (n = 446) ha completato lo studio. La riduzione media rispetto al valore basale della scala dei sintomi positivi e negativi (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS), principale *endpoint* dello studio, è stata significativa *versus* placebo per tutte le dosi di quetiapina-RP e per quetiapina-RP, con un grado di significatività più elevato per quetiapina-RP 600 mg e 800 mg ( $p < 0,001$ ). Anche le risposte alla PANSS (riduzione  $\geq 30\%$  del punteggio totale) e alla scala *Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)* sono risultate significative *versus* placebo ( $p < 0,05$ ).

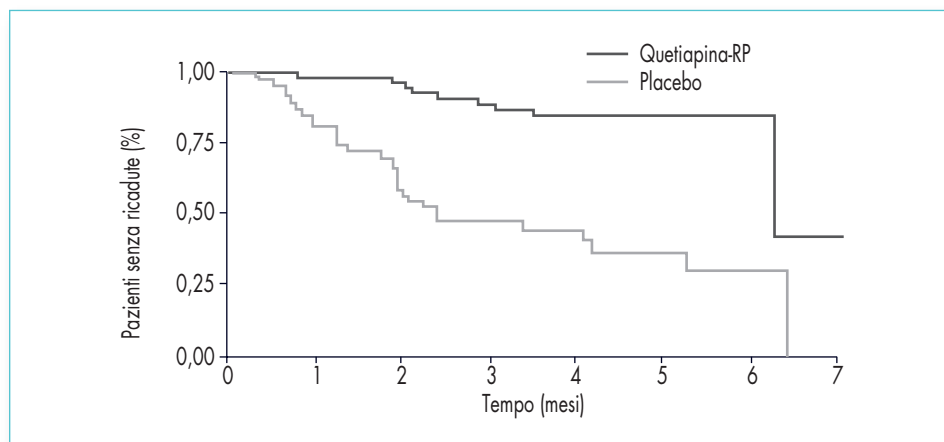
I principali eventi avversi rilevati con tutte le dosi di quetiapina-RP e con quetiapina-RP sono stati sonnolenza e vertigini. L'incidenza di effetti extrapiramidali è risultata simile a quella rilevata con placebo.

L'efficacia di quetiapina-RP a lungo termine è stata valutata in uno studio randomizzato, controllato con placebo, sulla prevenzione delle ricadute psicotiche in corso di schizofrenia<sup>[25]</sup>. In una prima fase, 327 pazienti con schizofrenia in fase stabile hanno ricevuto quetiapina-RP in aperto, dopo una titolazione di 300 mg il primo giorno e 600 mg il secondo giorno, seguita da una dose flessibile compresa tra 400 e 800 mg/die, per 16 settimane. Successivamente, i pazienti che erano clinicamente stabili da 4 mesi sono stati randomizzati al trattamento con dosi flessibili di quetiapina-RP comprese tra 400 e 800 mg/die, o placebo, con l'obiettivo primario di rilevare il tempo intercorrente alla prima ricaduta psicotica dopo la randomizzazione. Erano state pianificate analisi *ad interim* dopo 45 e 60 ricadute e analisi finali dopo 90 ricadute, con un tempo massimo di trattamento di 1 anno.

Per ragioni etiche lo studio è stato interrotto dopo che la prima analisi *ad interim* aveva già mostrato una differenza molto significativa a vantaggio di quetiapina-RP rispetto a placebo (*hazard ratio* 0,16; intervallo di confidenza al 95%: 0,08-0,34;  $p < 0,001$ ) [Figura 9]. Infatti, soltanto il 10,7% dei pazienti trattati con quetiapina-RP rispetto al 41,4% di quelli trattati con placebo ha presentato ricadute. Il rischio stimato di ricaduta a 6 mesi è risultato significativamente inferiore con quetiapina-RP (14,3%) rispetto a placebo (68,2%;  $p < 0,0001$ ). L'incidenza di eventi avversi è stata simile per quetiapina-RP e placebo (18% e 21% dei pazienti, rispettivamente) e soltanto l'1% dei pazienti in ciascun gruppo ha sospeso il trattamento a causa di eventi avversi.

L'efficacia e la tollerabilità dello *switch* da quetiapina-RP a quetiapina-RP in pazienti con schizofrenia in fase stabile sono state valutate mediante uno studio multicentrico, in doppio cieco, condotto in 497 pazienti di età compresa tra i 18 e i 65 anni, in trattamento con quetiapina-RP 400-800 mg/die in due somministrazioni per 4 settimane, successivamente ran-

**Figura 9.** Curve di Kaplan-Meier relative al tempo di ricaduta stimato *ad interim* in una popolazione *intention-to-treat* (modificata graficamente da<sup>[25]</sup>).



domizzati a quetiapina-RP a dosi equivalenti una volta al giorno, oppure mantenuti a quetiapina-RI, alle condizioni *quod ante* per altre 6 settimane<sup>[26]</sup>.

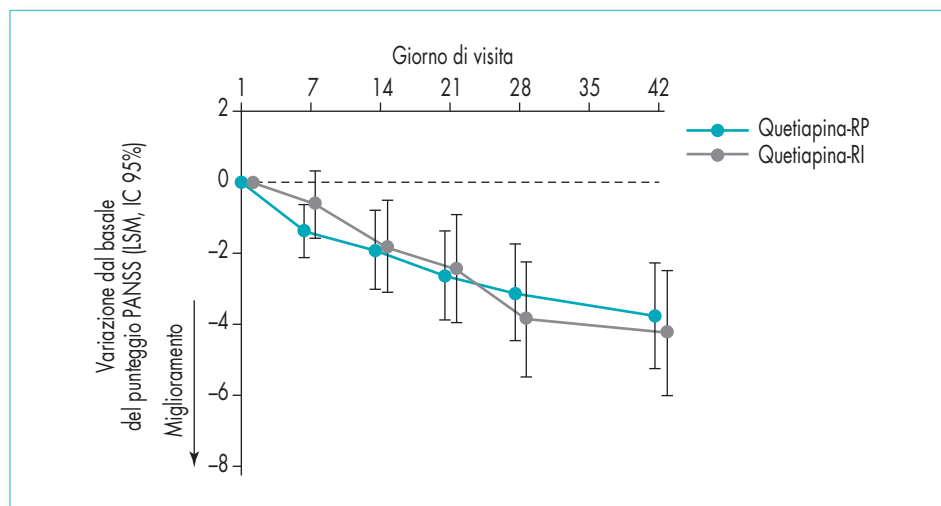
Il principale parametro di valutazione era dato dal numero di pazienti che avrebbero interrotto il trattamento per assenza di efficacia o da quelli con punteggio PANSS totale aumentato di più del 20% a una qualsiasi visita dopo la randomizzazione. La percentuale di pazienti che hanno interrotto la terapia è stata molto bassa in entrambe le popolazioni, indicando la non inferiorità dei due trattamenti. All'interno della popolazione *intention-to-treat*, hanno interrotto la terapia il 9,1% dei pazienti che hanno ricevuto quetiapina-RP e il 7,2% dei pazienti che hanno proseguito con quetiapina-RI; nella popolazione *per protocol*, hanno interrotto il trattamento il 5,3% dei pazienti sottoposti a *switch* verso quetiapina-RP e il 6,2% di quelli rimasti in terapia con quetiapina-RI. La non inferiorità di efficacia è risultata statisticamente significativa soltanto nella popolazione *per protocol* ( $p = 0,0017$ ), probabilmente a causa dell'estrema variabilità presente nella popolazione *intention-to-treat*; tuttavia, i risultati rivestono uguale importanza clinica, come rilevato dalla *Food and Drug Administration* e dal *Committee on Proprietary Medicinal Products*<sup>[26]</sup>.

I risultati di non inferiorità sono stati anche confermati attraverso il miglioramento dei sintomi secondo il punteggio PANSS e valutando lo stato clinico generale dei pazienti (CGI-I e *Clinical Global Impression of Severity of Illness*, CGI-S), che è apparso stabile dopo 6 settimane dallo *switch* a quetiapina-RP<sup>[26]</sup>. Il punteggio PANSS indica l'efficacia dei due trattamenti dopo 42 giorni dalla randomizzazione in entrambe le popolazioni in studio (Figura 10), dimostrando il mantenimento dell'efficacia clinica nei pazienti sottoposti a *switch* a quetiapina-RP<sup>[26]</sup>.

Lo *switch* a quetiapina-RP non ha avuto un impatto rilevante sulla sicurezza e sulla tollerabilità; sebbene sia stato osservato un lieve incremento degli eventi avversi con quetiapina-RP, nessuno di questi è comparso con intensità severa<sup>[26]</sup>.

Ganesan et al. hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità dello *switch* a quetiapina-RP in pazienti con storia di efficacia sub-ottimale o problemi di tollerabilità (soprattutto sintomi extrapiramidali e sovrappeso) durante precedenti trattamenti antipsicotici<sup>[27]</sup>. Lo studio, multicentrico e in aperto, è stato condotto per 12 settimane in 477 pazienti adulti affetti da schizofrenia, secondo il protocollo descritto nella Figura 11. Lo *switch* è stato

**Figura 10.** Endpoint di efficacia: variazione media del punteggio PANSS nei pazienti sottoposti a *switch* a quetiapina-RP e nei pazienti che hanno mantenuto la terapia con quetiapina-RI (modificata graficamente da<sup>[26]</sup>).



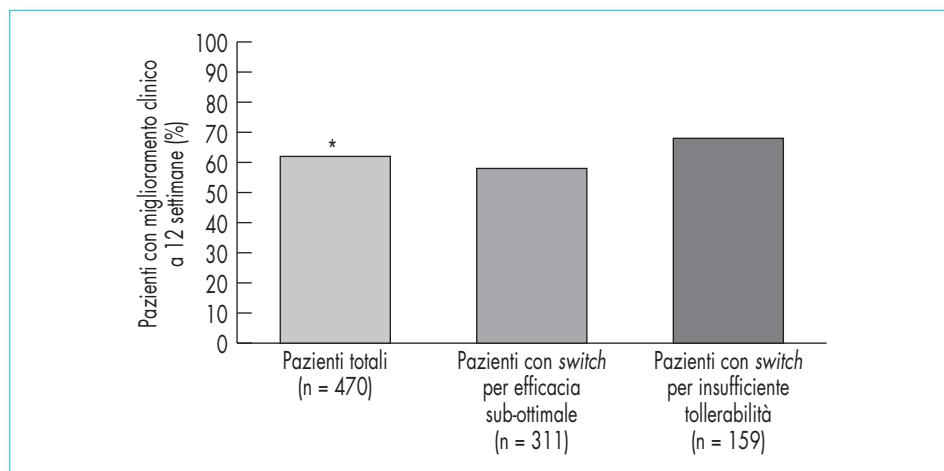
effettuato mediante titolazione crociata della durata di 4 giorni, nella quale è stato progressivamente sospeso il precedente trattamento antipsicotico (ridotto al 75% della dose originale al giorno 1, al 50% al giorno 2, al 25% al giorno 3 e sospeso al giorno 4) e iniziato quello con quetiapina-RP alle dosi di 300 mg il primo giorno, 600 mg il secondo, fino a 800 mg dal terzo giorno con una possibile flessibilità della dose entro un range di 400-800 mg/die<sup>[27]</sup>.

Il 62,8% dei pazienti passati al trattamento con quetiapina-RP ha raggiunto l'endpoint primario, riportando un miglioramento delle condizioni cliniche (Figura 12), valutate mediante la scala *Clinical Global Impression-Clinical Benefit* (CGI-CB) [ $p < 0,0001$ ]. Il beneficio clinico è stato maggiore per i pazienti passati al trattamento con quetiapina-RP a seguito di un'insufficiente tollerabilità della precedente terapia (58,2% olanzapina, 64,8% risperidone, 56,3% altri antipsicotici)<sup>[27]</sup>.

**Figura 11.** Disegno del protocollo di *switch* da trattamenti antipsicotici precedenti a quetiapina-RP (elaborata graficamente da<sup>[19,27]</sup>).

	1° giorno	2° giorno	3° giorno	4° giorno
Antipsicotico in uso	75%	50%	25%	0%
	1° giorno	2° giorno	Dal 3° giorno	
Quetiapina-RP	300 mg	600 mg	Fino a 800 mg	

Figura 12. *Endpoint* primario dello *switch* da antipsicotici a quetiapina-RP: percentuale di pazienti che hanno riportato un beneficio clinico. \*  $p < 0,0001$  (modificata graficamente da<sup>[27]</sup>).



Miglioramenti significativi sono stati raggiunti anche per gli *endpoints* secondari di efficacia, quali CGI-CB, CGI-I e PANSS. In particolare, il miglioramento è stato maggiore nei pazienti passati a quetiapina-RP a causa di un'efficacia sub-ottimale della terapia precedente.

Gli eventi avversi più comuni nei pazienti passati al trattamento con quetiapina-RP sono stati sonnolenza (17,8%), sedazione (15,1%), vertigini e secchezza delle fauci (14,0%). L'incidenza di effetti extrapiramidali (*extrapyramidal symptoms*, EPS), comunque meno elevata (8,0%), è verosimilmente da attribuirsi a una prosecuzione dell'effetto dei trattamenti precedenti, come confermato dalla riduzione del punteggio, rispetto al valore basale, sia della scala di Simpson-Angus (*Simpson-Angus Scale*, SAS), sia di quella di Barnes (*Barnes Akathisia Scale*, BARS) [rispettivamente -2,1 e -0,4; per entrambi  $p < 0,001$ ].

In generale, quindi, quetiapina-RP risulta ben tollerata, malgrado una *dose-escalation* aggressiva durante la fase di titolazione; gli eventi avversi più frequenti sono di tipo anticolinergico, probabilmente a causa di una permanenza prolungata del farmaco nei comparti periferici<sup>[28]</sup>.

# Dimensioni della schizofrenia: ansia e depressione

La depressione e l'ansia sono riconosciute come dimensioni sintomatologiche rilevanti della schizofrenia (Figura 13). Dopo la scoperta, negli anni Cinquanta, dei primi neurolettici, particolarmente attivi su sintomi quali delirio e allucinazioni, le aspettative e le consuetudini terapeutiche si sono focalizzate sull'effetto degli stessi sintomi positivi anche da parte dei farmaci antipsicotici di nuova generazione. Più recentemente, altre aree psicopatologiche della schizofrenia, tra cui quelle rappresentate dai sintomi ansiosi e depressivi, sono diventate oggetto di maggiore attenzione<sup>[29]</sup>.

Per quanto riguarda quetiapina, è stato riportato il ruolo del suo principale metabolita attivo, *N*-desalchilquetiapina o norquetiapina (Figura 14), al quale viene attribuito un meccanismo d'azione fondamentale nel produrre l'effetto antidepressivo di quetiapina<sup>[30,31]</sup>. L'effetto antidepressivo di norquetiapina sarebbe in relazione con la sua azione antagonista nei confronti del trasportatore della noradrenalina (*norepinephrine transporter*, NET)<sup>[30-32]</sup>. Si tratta di una proprietà condivisa con diversi farmaci antidepressivi (Tabella 1), ma non con altri antipsicotici, eccetto ziprasidone (che tuttavia non inibisce il NET ai dosaggi generalmente utilizzati nel suo impiego clinico)<sup>[33]</sup>. L'occupazione del NET dopo esposizione, allo *steady-state*, a dosi clinicamente rilevanti di quetiapina-RP, è stata valutata mediante PET in volontari sani (n = 9) [Figura 15]<sup>[34]</sup>. I risultati dello studio hanno evidenziato una consi-

Figura 13. Dimensioni sintomatologiche della schizofrenia (modificata graficamente da<sup>[29]</sup>).

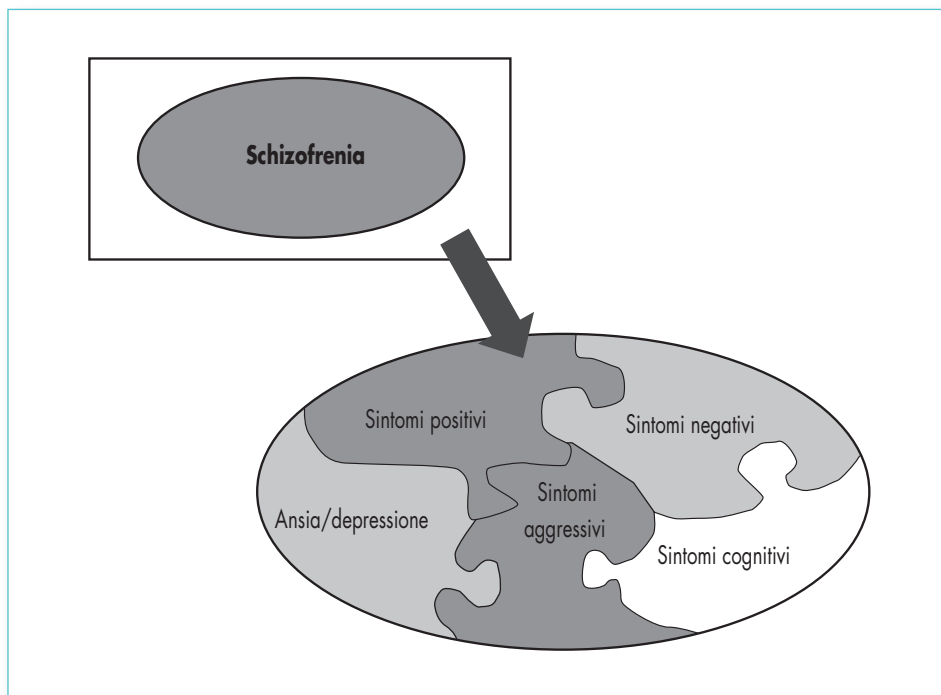
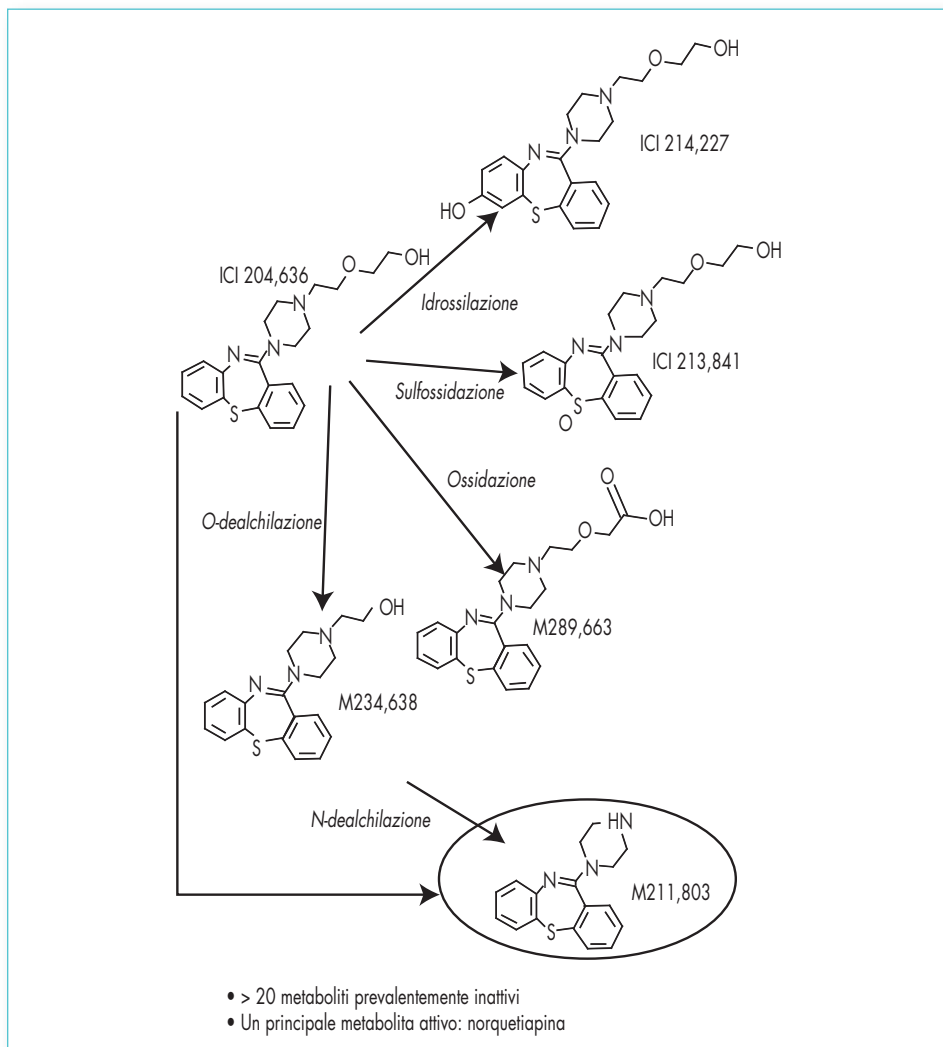


Figura 14. Quetiapina e formazione dei suoi principali metaboliti.



derevole riduzione dell'*uptake* del radioligando (S,S)[<sup>18</sup>F]FM<sub>2</sub>NER-D<sub>2</sub> per il NET dopo somministrazione di quetiapina-RP a dosi di 150-300 mg/die per 6-8 giorni, indicativa di occupazione del NET già a questi dosaggi, inferiori dunque a quelli utilizzati nel trattamento dei sintomi positivi della schizofrenia.

Questi risultati sono rafforzati dal dato farmacocinetico, che indica un profilo plasmatico favorevole di norquetiapina dopo assunzione di quetiapina-RP rispetto a quetiapina-R[<sup>15</sup>].

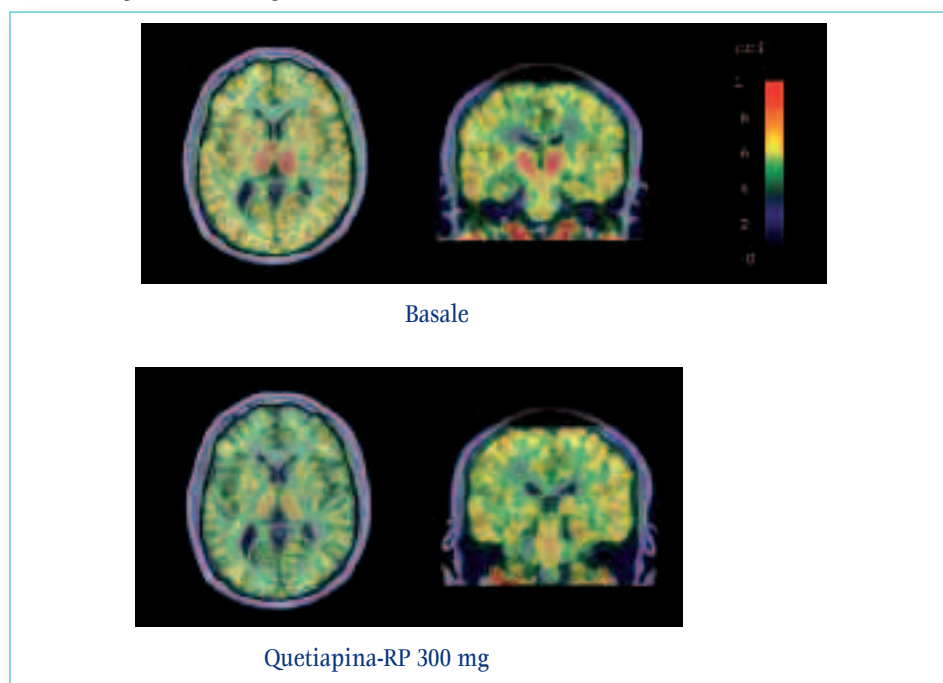
Gli studi clinici sull'effetto antidepressivo di quetiapina, mediato principalmente dal suo metabolita norquetiapina, sono stati condotti in pazienti affetti da depressione<sup>[35-37]</sup>.

La depressione in corso di schizofrenia conferisce alla malattia una prognosi negativa, con un aumento della frequenza delle ricadute, una riduzione della qualità della vita e un impoverimento delle relazioni familiari e sociali in individui affetti da disturbi psicotici. Sono stati anche riportati un maggiore consumo di sostanze e un più frequente

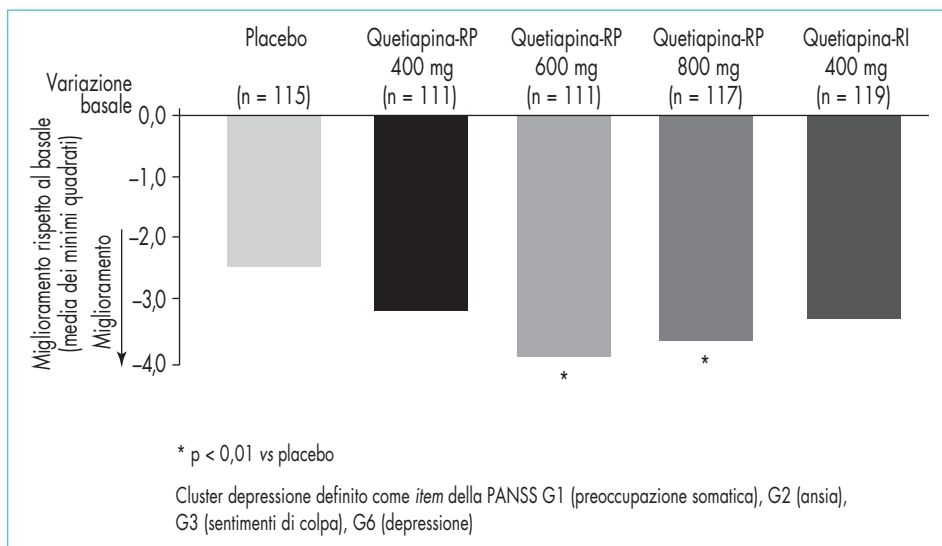
**Tabella 1.** Affinità recettoriale di norquetiapina per il trasportatore della noradrenalina (NET), confrontata con quella di quetiapina, di altri farmaci antipsicotici e di alcuni farmaci antidepressivi (modificata graficamente da<sup>[28]</sup>).

Composto	NET* Ki (nM)
Quetiapina	> 10.000
Norquetiapina	35
Clozapina	3168
Olanzapina	> 10.000
Risperidone	> 10.000
Paliperidone	> 10.000
Aripiprazolo	2093
Ziprasidone	44
Nortriptilina	2
Amitriptilina	13,3-35
Imipramina	52
Desipramina	0,55

**Figura 15.** Quetiapina-RP: occupazione del trasportatore della noradrenalina (NET) nell'uomo. Immagini PET che mostrano la captazione del ligando (S,S)[<sup>18</sup>F]FMeNER-D<sub>2</sub> prima e dopo esposizione, allo *steady-state*, a quetiapina-RP 300 mg/die (modificata graficamente da<sup>[34]</sup>).



**Figura 16.** Effetti di quetiapina-RP sul *cluster* depressione della PANSS in pazienti affetti da schizofrenia: variazione rispetto al basale dopo 6 settimane di trattamento. Solo i gruppi di trattamento con quetiapina-RP 600 mg e 800 mg hanno mostrato superiorità rispetto a placebo (modificata graficamente da<sup>[23]</sup>).



coinvolgimento in attività illecite. Come è logico attendersi, aumentano contestualmente gli accessi ai servizi di salute mentale e il carico di supporto logistico e finanziario per le famiglie e per il sistema sanitario. La depressione in comorbidità con la schizofrenia si accompagna a un maggiore rischio di suicidio, che rappresenta la principale causa di morte prematura per le persone affette da schizofrenia, mentre il miglioramento dei sintomi depressivi è correlato a una minore gravità del quadro psicotico globale e a una prognosi più favorevole<sup>[38]</sup>.

Sono disponibili alcune evidenze cliniche per quanto riguarda il trattamento dei sintomi depressivi della schizofrenia con quetiapina-RP<sup>[39-42]</sup>, mentre l'unico dato disponibile per quetiapina-RP proviene da un'analisi di secondo livello dello studio di Kahn<sup>[23]</sup>, relativa al *cluster* depressione della PANSS (Figura 16).

## Switch da quetiapina-RI a quetiapina-RP

Alla luce delle considerazioni precedenti, dei risultati di numerosi studi clinici e dei profili farmacologici e farmacocinetici delle due formulazioni (RI e RP) di quetiapina, sul piano teorico si possono supporre diverse condizioni che prevedono la prescrizione di quetiapina-RP al posto di quetiapina-IR. A tale proposito possono essere indicativi alcuni principi che derivano dall'esperienza clinica personale:

- se il paziente non è completamente stabilizzato, ma si ritiene che quetiapina-RI abbia comunque giovato al quadro psicopatologico generale, si suggerisce prima di cambiare classe di atipico di portarlo a una monosomministrazione giornaliera di quetiapina-RP sino alla dose massimale di 800 mg/die per almeno due-tre settimane (*Tabella 2*);
- se il paziente è stabile ma si desidera aumentare la probabilità di aderenza al trattamento, è auspicabile passare alla formulazione RP per ridurre il numero delle somministrazioni giornaliere, sino ad arrivare (al massimo in 3-4 giorni) a una monosomministrazione unica, preferibilmente serale, della sola quetiapina-RP (*vedi Tabella 2*);
- considerato che il picco plasmatico di quetiapina-RP è ritardato rispetto a quello della formulazione RI di circa 4,5 ore (6 ore *vs* 1,5 ore circa), è auspicabile che il paziente assuma la stessa dose equivalente giornaliera di quetiapina-RP nel tardo pomeriggio e non prima di andare a letto, come era prassi consolidata con la formulazione RI.

**Tabella 2.** Switch da quetiapina-RI a quetiapina-RP (basata sull'esperienza clinica dell'Autore Luca Pani).

	Giorno -1	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4
Quetiapina-RI	300 mg (mattino) 400 mg (sera)	200 mg (ore 8) 200 mg (ore 14) –	100 mg (ore 8) 100 mg (ore 14) –	–	–
Quetiapina-RP	–	300 mg (ore 17 circa)	600 mg*	800 mg*	800 mg*

\* Valutare l'orario secondo gli effetti del giorno precedente. La dose potrà essere variata in funzione della risposta clinica.

## Considerazioni cliniche e conclusioni

---

La nuova formulazione a rilascio prolungato (RP) di quetiapina comporta una serie di differenze rispetto alla forma a rilascio immediato (RI), riassumibili nel modo seguente.

- La nuova formulazione farmaceutica consente il rilascio del principio attivo nell'arco di 20 ore.
- Il lento rilascio permette il raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica in circa 6 ore anziché in 1 ora e 30 minuti, come dopo quetiapina-RI.
- La minore fluttuazione dei livelli plasmatici del principio attivo determina un'occupazione meno rapida e più stabile dei recettori  $H_1$  e  $\alpha_1$ .
- In teoria, ne deriva una riduzione del rischio di sedazione e di ipotensione, eventi avversi caratteristici della fase iniziale del trattamento con quetiapina-RI e ragioni principali della procedura di titolazione lenta di questa formulazione. Tuttavia, dal momento che con quetiapina-RP l'aumento delle dosi è molto più rapido, si consiglia comunque di avvertire e monitorare i pazienti sui parametri della sedazione e dell'ipotensione.
- La mancata necessità di titolazione lenta consente di somministrare quetiapina-RP alla dose di 300 mg il primo giorno, 600 mg il secondo giorno e fino a 800 mg dal terzo giorno in poi.
- La titolazione rapida di quetiapina-RP permette di ottenere, in meno tempo, una superiore occupazione dei recettori  $D_2$  della dopamina, rispetto a quetiapina-RI (con 300 mg di quetiapina-RI viene occupato, in quarta giornata, il 37% dei recettori  $D_2$  cerebrali, mentre con 800 mg di quetiapina-RP viene occupato, già in terza giornata, il 56% dei recettori  $D_2$  cerebrali).
- Considerato il ruolo dei recettori  $D_2$  nello sviluppo dei sintomi positivi della schizofrenia, si può supporre un vantaggio potenziale della nuova formulazione quetiapina-RP in termini di incisività d'azione.
- L'efficacia clinica di quetiapina-RP è stata documentata in studi da 6 settimane a 6 mesi e in studi di *switch* da altri antipsicotici e da quetiapina-RI.
- Lo *switch* da altri antipsicotici a quetiapina-RP è stato associato a beneficio clinico, buona efficacia e buona tollerabilità.
- Studi di *switch* da quetiapina-RI a quetiapina-RP dimostrano un mantenimento dell'efficacia clinica.
- La singola somministrazione giornaliera può offrire ai soggetti affetti da schizofrenia la possibilità di aderire meglio al trattamento rispetto a quetiapina-RI somministrata due volte al giorno.

# Bibliografia

---

1. Baldwin CM, Scott LJ. Quetiapine extended release: in schizophrenia. *CNS Drugs* 2009; 23: 261-9
2. Cheer SM, Wagstaff AJ. Quetiapine: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18: 173-99
3. Seroquel®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
4. Zhong KX, Sweitzer DE, Hamer RM, Lieberman JA. Comparison of quetiapine and risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, flexible-dose, 8-week study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1093-103
5. De Nayer A, Windhager E, Irmansyah I, et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia switched from other antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2003; 7: 59-66
6. Pani L. The need for individualised antipsychotic drug therapy in patients with schizophrenia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 1-7
7. Gray R, Wykes T, Gournay K. From compliance to concordance: a review of the literature on interventions to enhance compliance with antipsychotic medication. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2002; 9: 277-84
8. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-310
9. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2002; 24: 1871-86
10. Andersen M, Dahlstrand C, Høye K. Double-blind trial of the efficacy and tolerability of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard, and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000; 38: 400-9
11. Castrogiovanni P. A novel slow-release formulation of lithium carbonate (Carbolithium Once-A-Day) vs. standard Carbolithium: a comparative pharmacokinetic study. *Clin Ter* 2002; 153: 107-15
12. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100: 4-22
13. Kraemer HC, Wilson GT, Fairburn CG, Agras W. Mediators and moderators of treatment effects in randomized clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 877-83
14. AstraZeneca, data on file. DA-SXR-01 e DA-SXR-02
15. AstraZeneca, data on file. Summary of biopharmaceutic studies and associated analytical methods. Drug substance: quetiapine fumarate
16. Goldstein JM. The new generation of antipsychotic drugs: how atypical are they? *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: 339-49
17. Pani L, Pira L, Marchese G. Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D<sub>2</sub>-receptor occupancy. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 267-75
18. Spina E, Cavallaro R. The pharmacology and safety of paliperidone extended-release in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 651-62
19. Seroquel® compresse a rilascio prolungato. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
20. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 9235-40
21. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, et al. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 761-7
22. Mamo DC, Uchida H, Vitcu I, et al. Quetiapine extended-release versus immediate-release formulation: a positron emission tomography study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 81-6

23. Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, et al.; Study 132 Investigators. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 832-42
24. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000
25. Peuskens J, Trivedi JK, Malyarov S, et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry* 2007; 4: 34-50
26. Möller HJ, Johnson S, Mateva T, et al.; Study 146 Investigators. Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine to extended release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 95-105
27. Ganesan S, Agambaram V, Randeree F, et al.; Study 147 Investigators. Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 21-32
28. AstraZeneca, data on file. Clinical Overview. Drug substance: quetiapine fumarate
29. Stahl SM. *Psychopharmacology of Antidepressants*. London: Martin Dunitz, 2000
30. Goldstein JM et al. Unique mechanism of action for the antidepressant properties of the atypical antipsychotic quetiapine. Poster presented at the American Psychiatric Association's 160<sup>th</sup> Annual Meeting, May 19-24, 2007, San Diego
31. Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT<sub>1A</sub> agonist as putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2303-12
32. Nyberg S, Takano A, Grimm S, et al. PET-measured D<sub>2</sub>, 5HT<sub>2</sub>, and norepinephrine transporter (NET) occupancy by quetiapine and Ndesalkyl-quetiapine in non-human primates. 20<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress. Vienna, 13-17 ottobre 2007
33. The NIMH Psychoactive Drug Screening Program and Collaborative Drug Discovery Provide a Chemically Searchable GPCR Structure-Activity Relationship Database to the Entire Drug Discovery Community
34. Nyberg S et al. PET-measured occupancy of the norepinephrine transporter by extended release quetiapine fumarate (Quetiapine XR) in brains of healthy subjects. 20<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress. Vienna, 13-17 October 2007
35. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351-60
36. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al.; BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (The BOLDER II Study). *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 600-9
37. Cutler AJ, Montgomery S, Feifel D, et al. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with major depressive disorder (MDD): results from a double-blind, randomized Phase III study. 46<sup>th</sup> American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting, Boca Raton (USA), 9-13 dicembre 2007
38. Mauri MC, Moliterno D, Rossattini M, Colasanti A. Depression in schizophrenia: comparison of first and second-generation antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2008; 99: 7-12
39. Sajatovic M, Mullen JA, Sweitzer DE. Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychosis. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1156-63
40. Kasper S. Quetiapine is effective against anxiety and depressive symptoms in long-term treatment of patients with schizophrenia. *Depress Anxiety* 2004; 20: 44-7
41. Zarate CA, Rothschild A, Fletcher KE, et al. Clinical predictors of acute response with quetiapine in psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 185-9
42. Emsley RA, Buckley P, Jones AM, Greenwood MR. Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 210-5

