

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

Quiens 300 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio attivo: Estratto secco di Iperico (*Hypericum perforatum* L.) rapporto di estratto secco DER 3-4.5:1 pari a 300 mg (contenuto di ipericine totali, espresse come ipericina: almeno 0,855 mg)

Solventi di estrazione: metanolo (80% v/v)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Trattamento sintomatico di sindrome depressiva di grado lieve-moderato.

4.2 POSOLOGIA E MODI DI SOMMINISTRAZIONE

Durata del trattamento

Gli effetti sono in genere attesi entro 4 settimane dall'inizio del trattamento. Trattamenti di più lunga durata a discrezione del medico in base alla risposta clinica. Consultare un medico se i sintomi persistono durante l'utilizzo del farmaco.

Modi di somministrazione

Uso orale

Adulti e anziani

Dose singola: 300 mg

Frequenza di dosaggio: 1 compressa per via orale 2-3 volte al giorno

Dose giornaliera: 600 mg – 900 mg

Bambini e adolescenti

L'utilizzo di Quiens nei bambini e adolescenti sotto i 18 anni non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego")

4.3 CONTROINDICAZIONI

Marco Antonetto Farmaceutici S.p.A. - Via Arsenale 29 - 10121 Torino (Italia) - Tel. +39 011 5613031 - Fax +39 011 5628190 -
marcoantonetto@marcoantonetto.it - www.marcoantonetto.it

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Uso concomitante con ciclosporina, tacrolimus per uso sistemico, amprenavir, indinavir e altri inibitori delle proteasi, irinotecan e warfarin (vedi paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione")

Fotosensibilità nota

Per la mancanza di dati clinici, Quiens non deve essere utilizzato nei bambini, in donne in gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E OPPORTUNE PRECAUZIONI D'IMPIEGO.

Non superare la dose raccomandata. Se i sintomi peggiorano o non migliorano dopo quattro settimane, deve essere consultato un medico. Questo medicinale è indicato per il trattamento sintomatico di sindrome depressiva di grado lieve-moderato pertanto i pazienti con segni e sintomi di depressione maggiore devono consultare il medico per un trattamento appropriato.

In casi molto rari, in particolare nelle persone di carnagione chiara, esposte alla luce solare intensa possono verificarsi reazioni di tipo cutanee a causa di fotosensibilizzazione da parte dell'*hypericum perforatum*. Persone che utilizzano questo prodotto devono evitare un'eccessiva esposizione al sole o l'uso di lettini e solarium. Il medicinale deve essere sospeso almeno 10 giorni prima di interventi chirurgici a causa di potenziali interazioni con farmaci utilizzati durante l'anestesia generale o locale (vedere paragrafo 4.5).

Anche se l'estratto di iperico è stato impiegato per molti anni, non sono disponibili dati di sicurezza in pazienti con insufficienza renale o epatica. In questi pazienti, pertanto, Quiens deve essere usato con cautela.

Il medicinale non è controindicato per i soggetti affetti da malattia celiaca.

Le sostanze presenti nelle preparazioni a base di *hypericum perforatum* causano induzione di diversi enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci. Ciò può portare a ridotti livelli plasmatici e a minore efficacia dei medicinali assunti contemporaneamente. Per questo motivo, si sconsiglia di assumere preparazioni a base di *hypericum perforatum* insieme ad altri farmaci, se non dopo aver accertato la possibilità di interazioni (vedi paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

Per la mancanza di dati clinici, Quiens non deve essere utilizzato nei bambini e adolescenti sotto i 18 anni, in donne in gravidanza e durante l'allattamento.

Suicidio/Ideazione suicidaria

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali Quiens 300 mg compresse è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo

maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali

4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

Le sostanze presenti nelle preparazioni a base di *hypericum perforatum* causano induzione di diversi enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci. Ciò può portare a ridotti livelli plasmatici e a minore efficacia dei medicinali assunti contemporaneamente.

Pazienti trattati con indinavir e, per estrapolazione, probabilmente anche con altri farmaci antiretrovirali per la terapia dell'infezione da HIV-1, non devono assumere prodotti contenenti preparazioni a base di *hypericum perforatum* poiché ciò può causare la perdita dell'efficacia terapeutica e concorrere allo sviluppo di resistenza.

Diminuzione dei livelli plasmatici o riduzione clinicamente significativa dell'efficacia di medicinali come teofillina, amitriptilina, fexofenadina, benzodiazepine, fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina, metadone, simvastatina, digossina e finasteride è stata osservata quando somministrati contemporaneamente a preparazioni a base di *Hypericum perforatum*.

Sono stati riportati casi di ripresa del ciclo mestruale, con perdita dell'effetto anticoncezionale, quando preparazioni a base di *hypericum perforatum* sono state somministrate insieme a contraccettivi orali.

Questi dati suggeriscono che le preparazioni a base di *hypericum perforatum* inducono un vasto range di enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci, come ad esempio il citocromo P450 1A2, 3A4, 2C9 e 2C19 e glicoproteina P.

Le preparazioni a base di *hypericum perforatum* quindi, non devono essere associate a farmaci metabolizzati da questi enzimi.

In particolare è controindicato l'uso concomitante con ciclosporina, tacrolimus per uso sistemico, amprenavir, indinavir e altri farmaci antiretrovirali per la terapia dell'infezione da HIV-1, inibitori delle proteasi, irinotecan e warfarin (vedi paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

È sconsigliato l'uso concomitante di preparazioni a base di *hypericum perforatum* con antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina (sertralina, paroxetina e nefazodone), buspirone e con triptani a causa di un possibile effetto serotoninergico.

Inoltre prima di un intervento chirurgico devono essere valutate possibili interazioni con i medicinali impiegati per indurre l'effetto anestetico (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti che assumono altri farmaci su prescrizione devono consultare un medico prima di iniziare il trattamento con QUIENS.

Sebbene gli studi su volontari non abbiano dimostrato interazioni con alcool, si raccomanda di evitare l'alcool durante il trattamento.

4.6 GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

Gli studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda eventuali effetti sulla gravidanza, pertanto i rischi potenziali sugli esseri umani non sono noti.

Non può pertanto essere escluso il rischio per i lattanti né esistono dati adeguati sull'impiego in gravidanza.

Pertanto, in assenza di sufficienti dati clinici, l'uso di Quiensin in gravidanza e allattamento non è raccomandato.

4.7 EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI.

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

È possibile una fotosensibilizzazione, specialmente in soggetti con la pelle chiara e con dosi elevate (v. paragrafo 4.9 Sovradosaggio), in seguito ad una esposizione particolarmente intensa alle radiazioni UV (UVA ed UVB). Nel caso di comparsa di eritema, sospendere il trattamento e l'esposizione alla luce.

In rari casi sono stati osservati disturbi gastrointestinali: (nausea, dolore addominale, diarrea), alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: (prurito, rash, orticaria reazioni allergiche a carico della pelle).

Altre reazioni avverse riportate sono: stanchezza, agitazione, mal di testa, neuropatia, ansia, vertigini, mania.

In rari casi: Ideazione/comportamento suicidario (vedi sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

4.9 SOVRADOSAGGIO

Non sono stati registrati nell'uomo casi di avvelenamento acuto da preparazioni a base di *Hypericum perforatum*.

Sono state segnalate convulsioni e stato confusionale dopo assunzione di 4.5 g di estratto secco al giorno per due settimane in aggiunta ad ulteriori 15 g di estratto secco poco prima dell'ospedalizzazione.

In studi condotti per valutare l'attività antivirale dell'ipericina, la somministrazione endovenosa di dosi elevate di ipericina (0,25-0,50 mg/kg due o tre volte a settimana) ha determinato, in pazienti HIV-positivi, la comparsa di sintomi severi di fototossicità nel 50% dei pazienti. Sintomi tipici di fototossicità consistono in rash cutaneo, prurito ed eritema, 24 ore dopo l'esposizione alla luce ultravioletta.

Soggetti che abbiano assunto dosi massive del medicinale dovrebbero evitare di esporsi alla luce solare diretta e proteggersi dalle radiazioni U.V. per 1-2 settimane; gli effetti collaterali collegati potrebbero essere molto importanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Classificazione farmacoterapica: antidepressivi vari.

Codice ATC: N06AX49

L'estratto secco di iperico inibisce la ricaptazione dei neurotrasmettitori noradrenalina, serotonina e dopamina. Il trattamento subcronico determina una down-regulation dei recettori β -adrenergici; in diversi modelli sperimentali per antidepressivi (es forced swimming test) l'iperico ha dimostrato di modificare il comportamento degli animali da esperimento in modo simile agli

antidepressivi di sintesi. Naftodiantroni (ipericina, pseudoipericina), floroglucinoli (iperforina) e flavonoidi (amentoflavone) contribuiscono a questa attività.

Analogamente a quanto osservato con gli antidepressivi triciclici, la somministrazione di estratto di iperico è associata, in soggetti sani, ad un decremento dell'alfa-attività ed un aumento della theta e beta-attività all'EEG a riposo. È stata inoltre osservata una diminuzione della latenza dei potenziali evocati visivi ed acustici, il che suggerisce un miglioramento delle funzioni cognitive, come descritto per imipramina e maprotilina. In base a risultati di studi comparativi con la maprotilina, si ipotizza che l'attività dell'iperico sia correlata ad un effetto rilassante piuttosto sedativo, e ad un miglioramento cognitivo.

Studi sperimentali suggeriscono che l'attività dell'estratto di Iperico sia legato alla modulazione dei neurotrasmettitori serotonina, dopamina e noradrenalina e dei loro recettori a livello cerebrale. Dopo la somministrazione di estratto di Iperico a donne con sintomi depressivi, è stato osservato un significativo aumento dei metaboliti urinari dei neurotrasmettitori; un effetto analogo è stato osservato con gli antidepressivi imipramina e maprotilina. In soggetti sani, la somministrazione subcronica di estratto di Iperico è stata associata ad un significativo aumento della secrezione notturna di melatonina, un effetto osservato anche con desipramina e amitriptilina, somministrata a pazienti depressi.

In considerazione dei dati farmacologici oggi disponibili, l'estratto di Iperico deve essere classificato come un "antidepressivo atipico". Il meccanismo di azione può essere specialmente contraddistinto da una inibizione del re-uptake della serotonina a livello neuronale e dalla retroregolazione dei recettori serotoninina.

5.2 PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

La farmacocinetica dei componenti dell'estratto di Iperico presumibilmente responsabili dell'attività farmacologica (Ipericina, Pseudoipericina, Iperforina) è stata studiata nel volontario sano, dopo somministrazione di estratto secco di *Hypericum perforatum*.

Ipericina

Dopo somministrazione orale singola di 300-1.800 mg di estratto contenente lo 0,3% di Ipericine totali (0,25-1,5 mg di Ipericina), l'ipericina è rilevabile nel sangue dopo circa 2 ore dall'assunzione; le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono dopo 4-6 ore dall'assunzione, e sono pari a 1,5-14,2 ng/ml. L'assorbimento avviene nel tratto distale dell'intestino. L'emivita di eliminazione è di circa 20 ore e il tempo di residenza medio (MRT) è di 30 ore. L'emivita e T_{max} sono indipendenti dal dosaggio. Allo stato stazionario, la somministrazione di 300 mg di estratto (0,25 mg di ipericina) per tre volte al giorno, determina concentrazioni plasmatiche massime e minime pari a 8,5 e 5,3 ng/ml, rispettivamente; l'emivita (28 ore circa) è simile a quella dopo somministrazione singola. La biodisponibilità dell'ipericina è di circa il 14%.

Pseudoipericina

La pseudoipericina raggiunge, dopo somministrazione singola, le concentrazioni plasmatiche massime (2,7-30,6 ng/ml dopo somministrazione di 300-1.800 mg di estratto allo 0,3% di ipericine totali) in 2-4 ore dalla somministrazione per via orale e presenta una emivita plasmatica di 16-36 ore. Allo stato stazionario, la somministrazione di 300 mg di estratto (0,525 mg di pseudoipericina) per tre volte al giorno, determina concentrazioni plasmatiche massime e minime pari a 5,6 e 3,7 ng/ml, rispettivamente; l'emivita è di 24 ore circa. La biodisponibilità della Pseudoipericina è di circa il 21%.

Iperforina

Dopo la somministrazione orale singola di 900 mg di estratto di Iperico contenente lo 0,5% di iperforina (4,5 mg di iperforina), le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono dopo 3-4 ore dall'assunzione, e sono pari a 18,2 ng/ml. L'emivita terminale è di 9 ore circa. Allo stato stazionario, la somministrazione di 300 mg di estratto (1,5 mg di iperforina) per tre volte al giorno, determina concentrazioni plasmatiche massime e minime pari a 20,7 e 5,0 ng/ml, rispettivamente; l'emivita terminale (16 ore) è più lunga di quella dopo somministrazione singola. Non è stato riscontrato accumulo.

Dopo somministrazione orale singola (1.800 mg di estratto di Iperico, pari a 0,9 mg di ipericine totali) o ripetuta (3 capsule/die da 300 mg per 7 giorni) in volontari sani, i livelli di ipericine totali nella cute erano pari a 5,3 ng/ml e 2,8 ng/ml, rispettivamente; tali livelli sono molto inferiori a quelli ritenuti in grado di causare fenomeni di fotosensibilizzazione (>100 ng/ml).

Iperforina e il flavonoide quercetin possono attraversare la barriera emato-encefalica.

Iperforina induce l'attività degli enzimi metabolici CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e PGP in modo dose-dipendente attraverso l'attivazione del sistema PXR. Pertanto l'eliminazione di alcune sostanze farmacologiche può essere aumentata con la conseguente diminuzione delle concentrazioni plasmatiche.

5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

I dati disponibili di tossicità per somministrazione singola e ripetuta nell'animale da esperimento non hanno mostrato segni di effetti tossici.

Studi condotti nei roditori tramite somministrazione intraperitoneale di estratto secco di *Hypericum perforatum* hanno evidenziato che, sia nel ratto che nel topo, la DL50 del prodotto risulta > 9 g/kg, ovvero alla massima dose somministrabile.

E' da considerare che la dose terapeutica giornaliera di 900 mg nell'uomo è pari a 13 mg negli animali da esperimento e che, quindi, tale posologia si situa a due ordini di grandezza dalla massima dose che è possibile somministrare nell'animale e che risulta priva di effetti tossici.

Dosi di 300, 900 e 2700 mg/kg/die sono state somministrate a ratti e cani per un periodo di 26 settimane consecutive; la minima dose tossica rilevata è stata quella pari a 90 mg/kg/die (pari a circa 70 volte quella terapeutica nell'uomo): a questa dose, si sono sviluppati segni non specifici di tossicità, quali riduzione del peso corporeo degli animali e lievi modificazioni dei parametri ematologici e chimico-clinici che indicavano un modesto danno da sovraccarico renale ed epatico. Dal punto di vista istopatologico, è stata notata una modesta ipertrofia della zona glomerulosa e delle ghiandole surrenali.

I test sulla tossicità riproduttiva hanno mostrato risultati contrastanti.

Studi in vitro sull'effetto dell'Iperico sulla fertilità hanno dimostrato che esso inibisce la motilità degli spermatozoi umani, compromettendone anche la vitalità, solo a concentrazioni estremamente elevate (0,6 g/l), decisamente superiori a quelle raggiungibili durante un ciclo di terapia antidepressiva, mentre non ha effetti a concentrazioni basse (0,06 g/l). Studi animali sulla funzione riproduttiva hanno dimostrato che, nel topo, la somministrazione di Iperico prima e durante la gestazione ha solo effetti minori; l'Iperico non ha effetti teratogeni e non influenza la crescita e lo sviluppo fisico.

Nei ratti l'ipericina passa nel latte materno ove può raggiungere concentrazioni superiori a quelle plasmatiche; è comunque improbabile che la quantità di componenti attivi veicolati con il latte costituisca un pericolo per i piccoli.

Risultati debolmente positivi del test di Ames (*Salmonella typhimurium* TA 98 and TA 100, con e senza attivazione metabolica) con l'estratto in etanolo potrebbero essere dovuti alla quercetina e sono irrilevanti per la sicurezza dell'uomo. Nei test di mutagenesi condotti in vivo ed in vitro non sono stati evidenziati effetti mutageni. Tuttavia, preparazioni di Iperico ad alto

contenuto di quercetina si sono dimostrate mutagene in 2 test in vitro (test di Ames e test di induzione di danni al DNA in colture di epatociti di ratto); questi effetti sono stati attribuiti all'elevata concentrazione di quercetina.

La quercetina è una sostanza ubiquitaria, presente in una gran varietà di vegetali, e la quantità assunta normalmente con la dieta è circa 50 volte superiore a quella contenuta nella dose giornaliera raccomandata di estratto di iperico; si può quindi concludere che la potenzialità lesiva della quercetina assunta tramite un ciclo terapeutico con estratto di Iperico è irrilevante rispetto all'esposizione alla sostanza che si ha con una dieta normale.

Ulteriori test in vitro e in vivo non hanno evidenziato alcun segno di mutagenesi. Non risultano pubblicati test sul potenziale carcinogenico.

Fototossicità:

Dopo somministrazione orale di dosi di 1800 mg/die di un estratto la sensibilità della pelle ai raggi UVA risultava aumentata e la dose minima per la pigmentazione significativamente ridotta. Alla dose raccomandata non è stato segnalato alcun segno di fototossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCEPIENTI

- Cellulosa microcristallina,
- calcio fosfato bibasico biidrato,
- croscarmellosa sodica,
- silice colloidale,
- magnesio stearato

6.2 INCOMPATIBILITÀ

Non pertinente

6.3 PERIODI DI VALIDITÀ

3 anni

6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

60 compresse confezionate in blister di PVC+PVDC/alluminio opaco sicurezza bambini, termosaldato, inseriti in un astuccio di cartone rigido stampato.

6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

Marco Antonetto Farmaceutici S.p.A. - Via Arsenale 29 - 10121 Torino (Italia) - Tel. +39 011 5613031 - Fax +39 011 5628190 -
marcoantonetto@marcoantonetto.it - www.marcoantonetto.it

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Marco Antonetto Farmaceutici S.p.A. - Via Arsenale 29 - 10121 Torino

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AICn.: 034870028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24/05/2001

Rinnovo dell'autorizzazione: 09/01/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO _

Determinazione AIFA: gennaio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco