

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Q-PIN SR 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem Q-PIN SR 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem (kvetiapin)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Q-PIN SR ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Q-PIN SR.

Detaljne upute o primjeni lijeka Q-PIN SR, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

#### Što je Q-PIN SR i za što se koristi?

Q-PIN SR je generički lijek. To znači da je Q-PIN SR esencijalno sličan referentnom lijeku Seroquel XR 50 mg i 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem, nositelja odobrenja AstraZeneca d.o.o., Hrvatska. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži istu djelatnu tvar u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Q-PIN SR pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici, a može se koristiti u liječenju bipolarnе depresije i velike depresivne epizode u velikom depresivnom poremećaju te za liječenje manije i shizofrenije.

#### Kako djeluje Q-PIN SR?

Q-PIN SR sadrži djelatnu tvar kvetiapin. Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin i aktivni metabolit u ljudskoj plazmi, N-dealkil kvetiapin, djeluju na široki raspon neurotransmiterskih receptora. Kvetiapin i N-dealkil kvetiapin pokazuju afinitet za moždane serotoninske receptore i dopaminske receptore. Upravo ta kombinacija antagonizma između receptora, s većom selektivnosti prema serotoninskim naspram dopaminskim receptorima, vjeruje se, pridonosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i slabijim ekstrapiramidnim nuspojavama kvetiapina s produljenim oslobađanjem u usporedbi s tipičnim antipsihoticima.

#### Kako se primjenjuje Q-PIN SR?

Q-PIN SR su tablete s produljenim oslobađanjem, a uzimaju se u skladu s preporukom liječnika.

Potrebno je uzeti jednu tabletu dnevno, cijelu s malo vode, ali bez hrane.

Q-PIN SR ne smiju koristiti djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

Bolesnik ne smije naglo prestati uzimati lijek jer to može dovesti do nesаницe, mučnine, može se pojaviti glavobolja, proljev, povraćanje te omaglica ili razdražljivost. Kao bi to prevenirao, liječnik može savjetovati da bolesnik postupno smanjuje dozu lijeka, sve do potpunog prestanka njegova uzimanja.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Q-PIN SR?**

Budući da je Q-PIN SR generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedena su klinička ispitivanja u kojima je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku Seroquel XR. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Q-PIN SR?**

Budući da je Q-PIN SR generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Q-PIN SR može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je Q-PIN SR odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Q-PIN SR odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Seroquel XR. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Q-PIN SR veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Q-PIN SR?**

Kako bi se osiguralo da se Q-PIN SR koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Q-PIN SR, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Za minimiziranje identificiranog rizika „metabolički poremećaji“ povezanog s primjenom lijeka Q-PIN SR nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika. Nositelj odobrenja će zdravstvenim djelatnicima distribuirati edukacijski materijal. Radi se o letku u kojemu se zdravstvene djelatnike podsjeća na važnost praćenja metaboličkih parametara u bolesnika koji se liječe kветiapinom (praćenje tjelesne mase, razine glukoze, i lipida), a s ciljem informiranja o rutinskim i dodatnim mjerama minimizacije rizika.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

### **Ostale informacije o lijeku Q-PIN SR**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Q-PIN SR 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Q-PIN SR 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem u promet u Republici Hrvatskoj dano je 28. rujna 2018. godine.

Rješenje je dano kao proširenje odobrenja lijekova Q-PIN SR 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem, Q-PIN SR 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Q-PIN SR 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Q-PIN SR, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u veljači 2019.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Q-PIN SR 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Q-PIN SR 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
(kvetiapin)**

**Datum: Veljača 2019.**

## I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Q-PIN SR 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Q-PIN SR 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem, nositelja odobrenja Belupo lijekovi i kozmetika d.d., dana 28. rujna 2018. godine.

Ovaj lijek indiciran je u odraslih osoba, a ne preporučuje se primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka koji bi poduprli primjenu u toj dobnoj skupini. Koristi se za liječenje shizofrenije, liječenje bipolarnog poremećaja i to kod umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju, velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju te za sprječavanje ponovne pojave maničnih ili depresivnih epizoda bolesti u bolesnika s bipolarnim poremećajem, koji su prethodno odgovorili na liječenje kvetiapiinom. Lijek se također koristi i kao dodatna terapija velikih depresivnih epizoda u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem (*Major Depressive Disorder*, MDD) koji su imali suboptimalni odgovor na monoterapiju antidepresivima.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar u lijeku Q-PIN SR je kvetiapin (u obliku fumarata) koji kao i aktivni metabolit u ljudskoj plazmi, N-dealkil kvetiapin, djeluju na široki raspon neurotransmiterskih receptora. Pokazuju afinitet za moždane serotoninске (5HT<sub>2</sub>) receptore i dopaminske D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> receptore, a upravo ta kombinacija antagonizma između receptora, s većom selektivnosti prema 5HT<sub>2</sub> naspram D<sub>2</sub> receptora, vjeruje se, pridonosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i slabijim ekstrapiramidnim nuspojavama (EPS) kvetiapina s produljenim oslobađanjem u usporedbi s tipičnim antipsihoticima.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Q-PIN SR 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Q-PIN SR 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Seroquel XR 50 mg i 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem, nositelja odobrenja AstraZeneca d.o.o., koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 1998. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Q-PIN SR su tablete s produljenim oslobađanjem koje sadrže 50 mg ili 150 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata). Pakirane su u PVC/PVdC-Al blisterima, u kutiji. Kutija sadrži 60 tableta s produljenim oslobađanjem.

Pomoćne tvari u jezgri tableta obje jačine su laktoza hidrat, hipromeloza, natrijev klorid, povidon K30, mikrokristalična, silificirana celuloza, talk i magnezijev stearat. Ovojnica tableta i jedne i druge jačine sadrži poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171),

makrogol (E1521) i talk (E553b) dok ovojnica jačine od 50 mg sadrži još i žuti željezov oksid (E 172) te crveni željezov oksid (E 172).

## **II.2 Djelatna tvar**

Djelatna tvar kvetiapinfumarat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Kvetiapinfumarat proizvode dva proizvođača od kojih je za jedan korištena ASMF procedura dok je za drugi korištena CEP procedura.

Proizvođač koji koristi ASMF proceduru navodi da je djelatna tvar bijeli do gotovo bijeli prah topljiv u dimetilformamidu i ledenoj acetatnoj kiselini i umjereno topljiv u metanolu.

Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

Proizvodni proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Proizvođač koji koristi CEP proceduru navodi da je djelatna tvar bijeli do gotovo bijeli prah teško topljiv u vodi, bezvodnom etanolu i metanolu.

Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Dostavljen je jedinstveni zahtjev kakvoće za oba proizvođača djelatne tvari. Zahtjev kakvoće je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom uz dodatno propisana pojedina ispitivanja.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za tri serije kvetiapinfumarata jednog proizvođača i dvije serije drugog proizvođača. Rezultati su usporedivi i unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

## **II.3 Lijek**

Q-PIN SR 50 mg tableta s produljenim oslobađanjem je blijeda, narančasto-žuta, okrugla, bikonveksna, filmom obložene tableta s utisnutom oznakom „Q50“ na jednoj strani, a bez oznake na drugoj, promjera približno 11,2 mm.

Q-PIN SR 150 mg tableta s produljenim oslobađanjem je bijela do gotovo bijela, bikonveksna, filmom obložene tableta oblika kapsule, s utisnutom oznakom „AB2“ na jednoj strani, a bez oznake na drugoj. Duljina tablete iznosi približno 17,4 mm, a širina približno 6,7 mm.

Cilj razvoja bio je razviti stabilan generički lijek bioekvivalentan lijeku Seroquel XR 50 mg i 150 mg nositelja odobrenja AstraZeneca (profila oslobađanja djelatne tvari sličnih onima originalnog lijeka). Pomoćne tvari u jezgri tablete i u smjesi za oblaganje su farmakopejske

čistoće i slične su pomoćnim tvarima korištenim u proizvodnji referentnog lijeka. Navedena je uloga svih pomoćnih tvari korištenih u proizvodnji predmetnog lijeka i priloženo je sažeto obrazloženje izbora za svaku pomoćnu tvar. Razvoj formulacija i proizvodnog postupka adekvatno je opisan.

U dokumentaciji o razvoju formulacije lijeka priloženi su podaci o topljivosti lijeka u različitim medijima različitog pH, kao i o utjecaju pH i sastava medija na oslobađanje djelatne tvari iz prijavljenih lijekova, s usporedbom s referentnim lijekovima.

Ustanovljeno je da su priloženi dostatni podaci o razvoju formulacije obje jačine lijeka.

Ispitivanje bioekvivalencije provedeno je na obje prijavljene jačine lijeka.

Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti za obje jačine lijeka zasebno. Zahtjevom kakvoće propisani su odgovarajući parametri ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik, a postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za 5 serije lijeka jačine od 50 mg i za 3 serije lijeka jačine od 150 mg. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti (uključujući i fotostabilnost) je provedeno u skladu s odgovarajućim ICH smjernicama. Lijek je fotostabilan. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja koji su unutar zahtjeva kakvoće u roku valjanosti za sve serije lijeka jačine 50 mg, kao i za sve serije lijeka jačine od 150 mg, bez velikih razlika tijekom čitavog perioda ispitivanja, prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 3 godine, bez posebnih uvjeta čuvanja.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Q-PIN SR je generički lijek referentnog lijeka Seroquel XR te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

#### **Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)**

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja kvetiapinfumarata, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

### IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeno je šest izvješća o ispitivanju bioekvivalencije u kojima je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka Seroquel XL, nositelja odobrenja Astra-Zeneca UK Ltd, uzorak s tržišta Ujedinjenog Kraljevstva.

Obzirom da se radi o farmaceutskom obliku tablete s produljenim oslobađanjem, priložene su po tri bioekvivalencijske studije za doze 50 mg i 150 mg: jednokratno doziranje u uvjetima

natašte, jednokratno doziranje u stanju sitosti i višekratno doziranje u uvjetima natašte (*single dose under fasting conditions, single dose under fed conditions i multiple dose under fasting conditions*).

Zbog djelotvornosti i sigurnosti lijeka, ispitivanje bioekvivalencije s jačinama 50 mg i 150 mg se ne može provesti na bolesnicima te je prihvatljivo provođenje kako *single dose* tako i *multiple dose* ispitivanja na zdravim ispitanicima.

Dizajn ispitivanja jednom dozom je u skladu s preporukama smjernice „*Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms* (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1)“.

Dizajn ispitivanja višestrukog doziranja (*multiple dose*) je u skladu s preporukama smjernice „*Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms* (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1)“. Provođenje *multiple dose* ispitivanja natašte je prihvatljivo i u skladu s navodom u dijelu 4.2 referentnog lijeka („Seroquel XL filmom obložene tablete se uzimaju jednom dnevno, bez hrane“).

Provedena su sljedeća ispitivanja bioekvivalencije:

#### Ispitivanja bioekvivalencije za jačinu od 50 mg

##### 1) FARMAKOKINETIČKO ISPITIVANJE 437-10

Provedeno je randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednokratne doze natašte između testnog lijeka *Quetiapine Extended Release Tablets 50 mg* i referentnog lijeka *Seroquel XL 50 mg Prolonged Release Tablets* na 54 zdravih muških ispitanika s periodom ispiranja (*wash-out*) od 7 dana.

Uzeto je 22 uzorka krvi, svakom ispitaniku, uključujući uzorak uzet prije doziranja lijeka. Zadnji uzorak uzet je 36 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar kvetiapin. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Test	924,266	1006,087	65,033	5,00
Referent	1001,062	1065,058	69,920	8,00
Omjer (90% CI)*	92,3 (85,92 – 99,21)	94,5 (88,00 – 101,40)	93,0 (85,43 – 101,26)	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			
*	log-transformirane vrijednosti			



Dobiveni rezultati su potvrdili da se omjer geometrijskih srednjih vrijednosti primarnih farmakokinetičkih parametara između ispitivanog i referentnog lijeka te njegovi 90% intervali pouzdanosti nalaze unutar zadanih granica (80,00%-125,00%) za dokaz njihove bioekvivalencije.

## 2) FARMAKOKINETIČKO ISPITIVANJE 438-10

Provedeno je randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje biorasploživosti jednokratne doze u stanju sitosti između testnog lijeka *Quetiapine Extended Release Tablets 50 mg* i referentnog lijeka *Seroquel XL 50 mg Prolonged Release Tablets*. Procjena bioekvivalencije provedena je na 75 zdrava muška ispitanika s periodom ispiranja (*wash-out*) od 7 dana.

Uzeto je 22 uzorka krvi, svakom ispitaniku, uključujući uzorak uzet prije doziranja lijeka. Zadnji uzorak uzet je 36 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar kvetiapin. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-τ</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Test	1166,636	1224,831	119,698	5,550 (3,00 – 12,00)
Referent	1198,968	1252,622	130,093	6,00 (3,00 – 12,00)
Omjer (90% CI)*	97,3 (93,89- 100,84)	97,8 (94,05- 101,66)	92,0 (86,37- 98,02)	
AUC <sub>0-τ</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			
*	log-transformirane vrijednosti			

Dobiveni rezultati su potvrdili da se omjer geometrijskih srednjih vrijednosti primarnih farmakokinetičkih parametara između ispitivanog i referentnog lijeka te njegovi 90% intervali pouzdanosti nalaze unutar zadanih granica (80,00%-125,00%) za dokaz njihove bioekvivalencije.

## 3) FARMAKOKINETIČKO ISPITIVANJE 439-10

Provedeno je randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje biorasploživosti nakon višekratnog doziranja u uvjetima natašte između testnog lijeka *Quetiapine Extended Release Tablets 50 mg* i referentnog lijeka *Seroquel XL 50 mg Prolonged Release Tablets* na 56 zdravih muških ispitanika s periodom ispiranja (*wash-out*) od 7 dana.

Uzeti su uzorci krvi, svakom ispitaniku, tijekom svakog perioda doziranja, uključujući i uzorak uzet prije doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar kvetiapin. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-τ</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max,ss</sub> [ng/ml]	C <sub>min,ss</sub> [ng/ml]	t <sub>max,ss</sub> [h]
Test	926,983	69,024	12,336	4,500
Referent	979,638	77,553	13,436	6,750
Omjer (90% CI)*	94,6 (88,62-101,04)	89,0 (82,60-95,91)	91,8 (80,55 – 104,65)	
AUC <sub>0-τ</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, unutar intervala doziranja, u stanju dinamičke ravnoteže.			
C <sub>max,ss</sub>	Najveća koncentracija analita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže			
C <sub>min,ss</sub>	Najmanja koncentracija analita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije metabolita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže.			
*	log-transformirane vrijednosti			

Dobiveni rezultati su potvrdili da se omjer geometrijskih srednjih vrijednosti primarnih farmakokinetičkih parametara između ispitivanog i referentnog lijeka te njegovi 90% intervali pouzdanosti nalaze unutar zadanih granica (80,00%-125,00%) za dokaz njihove bioekvivalencije.

Na temelju priloženih ispitivanja bioekvivalencije lijek Q-Pin SR 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem smatra se bioekvivalentan s lijekom Seroquel XL 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem.

#### Ispitivanja bioekvivalencije za jačinu od 150 mg

##### 4) FARMAKOKINETIČKO ISPITIVANJE 002-15

Provedeno je randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodjelivosti nakon jednokratnog doziranja u stanju sitosti između testnog lijeka *Quetiapine Extended Release Tablets 150 mg* i referentnog lijeka *Seroquel XL 150 mg Prolonged Release Tablets*. Procjena bioekvivalencije provedena je na 65 zdravih ispitanika. Uzeto je 23 uzorka krvi, svakom ispitaniku, uključujući uzorak uzet prije doziranja lijeka. Zadnji uzorak uzet je 48 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar kvetiapin. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Test	2728,802	2757,987	284,240	5,500 (3.500-12,017)
Referent	2659,099	2683,352	304,598	5,500 (3,000-12,000)
Omjer (90% CI)*	102,6 (97,33 – 108,20)	102,8 (97,47 – 108,38)	93,3 (86,79 – 100,33)	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			
*	ln-transformirane vrijednosti			

Dobiveni rezultati su potvrdili da se omjer geometrijskih srednjih vrijednosti primarnih farmakokinetičkih parametara između ispitivanog i referentnog lijeka te njegovi 90% intervali pouzdanosti nalaze unutar zadanih granica (80,00%-125,00%) za dokaz njihove bioekvivalencije.

#### 5) FARMAKOKINETIČKO ISPITIVANJE 516-13

Provedeno je randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspoloživosti jednokratne doze natašte između testnog lijeka *Quetiapine Extended Release Tablets 150 mg* i referentnog lijeka *Seroquel XL 150 mg Prolonged Release Tablets* na 68 zdravih ispitanika s periodom ispiranja (*wash-out*) od 8 dana.

Uzeto je 23 uzorka krvi, svakom ispitaniku, uključujući uzorak uzet prije doziranja lijeka. Zadnji uzorak uzet je 48 sati nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar kvetiapin. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Test	3708,433	3803,132	216,964	12,00 (2,00 - 24,00)
Referent	3832,365	3901,326	230,588	12,00 (3,00 - 24,00)
Omjer (90% CI)*	96,8 (90,42-103,56)	97,5 (91,12 – 104,29)	94,1 (88,03 – 100,57)	

<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.
<b>C<sub>max</sub></b>	Najveća koncentracija analita u plazmi.
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.
* In-transformirane vrijednosti	

Dobiveni rezultati su potvrdili da se omjer geometrijskih srednjih vrijednosti primarnih farmakokinetičkih parametara između ispitivanog i referentnog lijeka te njegovi 90% intervali pouzdanosti nalaze unutar zadanih granica (80,00%-125,00%) za dokaz njihove bioekvivalencije.

#### 6) FARMAKOKINETIČKO ISPITIVANJE 614-14

Provedeno je randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodivnosti nakon višekratnog doziranja u uvjetima natašte između testnog lijeka *Quetiapine Extended Release Tablets 150 mg* i referentnog lijeka *Seroquel XL 150 mg Prolonged Release Tablets* na 80 zdravih ispitanika bez perioda ispiranja (*wash-out*).

Ispitanici su randomizirano uzimali testni ili referentni lijek tijekom svakog perioda doziranja (Period I – 3.-7. dan; Period II – 8.-12. dan). Uzeto je 48 uzorka krvi svakom ispitaniku. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar kvetiapin. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri:

Tretman	AUC <sub>0-τ</sub> [ng/ml/h]	C <sub>max,ss</sub> [ng/ml]	C <sub>τ,ss</sub> [ng/ml]	t <sub>max,ss</sub> [h]
<b>Test</b>	1867,916	145,019	33,869	5,500 (1,00– 16,00)
<b>Referent</b>	1900,574	164,745	30,495	5,500 (2,00 – 16,00)
<b>Omjer (90% CI)*</b>	98,3 (94,30 – 102,43)	88,0 (83,01-93,34)	111,1 (100,06 – 123,28)	
<b>AUC<sub>0-τ</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, unutar intervala doziranja, u stanju dinamičke ravnoteže.			
<b>C<sub>max,ss</sub></b>	Najveća koncentracija analita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže			
<b>C<sub>τ,ss</sub></b>	koncentracija analita na kraju intervalnog doziranja u stanju dinamičke ravnoteže.			
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije metabolita u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže.			
* In-transformirane vrijednosti				

Dobiveni rezultati su potvrdili da se omjer geometrijskih srednjih vrijednosti primarnih farmakokinetičkih parametara između ispitivanog i referentnog lijeka te njegovi 90% intervali pouzdanosti nalaze unutar zadanih granica (80,00%-125,00%) za dokaz njihove bioekvivalencije.

Na temelju priloženih ispitivanja bioekvivalencije lijek Q-PIN SR 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem smatra se bioekvivalentan s lijekom Seroquel XL 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem.

Priloženi su i usporedni profili oslobađanja između ispitivanog i referentnog lijeka korištenih u svih šest ispitivanja. Rezultati dostavljenih usporednih profila oslobađanja potvrđuju sličnost profila ( $f_2 > 50$ ).

#### **Farmakovigilancijski sustav**

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

#### **Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)**

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Q-PIN SR.

## **V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU**

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti upute o lijeku provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za lijek *Quelento XL 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg prolonged release tablets*, koje je prethodno prihvaćeno u EU.

## **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Q-PIN SR odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Seroquel XR 50 mg i 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Dodatno, zahtjev za davanje odobrenja za lijekove Q-PIN SR 50 mg i 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem, podnositelj je podnio kao zahtjev za proširenje nacionalnog odobrenja („line extension“) lijeka na Q-PIN SR 200 mg, 300 mg i 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Q-PIN SR s tabletama referentnog lijeka (odgovarajućih jačina) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz tableta potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Q-PIN SR s referentnim lijekom.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Q-PIN SR 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Q-PIN SR 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem, dana 28. rujna 2018. godine.