****

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**QUETIAPINA VI.REL**

(quetiapina)

**VI.REL PHARMA S.R.L.**

**Numero di AIC: 045989**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per QUETIAPINA VI.REL. Esso spiega come QUETIAPINA VI.REL è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare QUETIAPINA VI.REL.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di QUETIAPINA VI.REL i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È QUETIAPINA VI.REL E A COSA SERVE?**

QUETIAPINA VI.REL è un medicinale contenente il principio attivo quetiapina ed è disponibile come:

compresse rivestite con film contenenti 25mg, 100mg, 150 mg, 200 mg e 300 mg di principio attivo;

QUETIAPINA VI.REL è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Seroquel già autorizzato in Italia con una procedura decentrata con la Olanda come stato di riferimento (<http:// [www.igz.nl](http://www.igz.nl/). Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Seroquel.

QUETIAPINA VI.REL si usa per trattare diverse malattie, come le seguenti:

- Depressione bipolare: ci si può sentire tristi, oppure depressi, con senso di colpa, senza energia, senza appetito o con difficoltà a prendere sonno.

- Mania: ci si può sentire molto eccitati, euforici, agitati, entusiasti o iperattivi o avere poca capacità di giudizio, inclusi stati di aggressività o distruttivi.

- Schizofrenia: si ha la sensazione di udire o sentire cose che nella realtà non sono presenti, ci si convince di cose che non corrispondono al vero o ci si sente insolitamente sospettosi, ansiosi, confusi, con senso di colpa, tesi o depressi.

**2) COME E’ PRESCRITTO QUETIAPINA VI.REL?**

QUETIAPINA VI.REL può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Il medico deciderà qual è la dose iniziale più appropriata per lei. La dose di mantenimento dipenderà dal tipo di malattia e dalle necessità individuali, ma abitualmente è compresa tra 150 mg e 800 mg.

Nei pazienti anziani e con problemi al fegato, il dosaggio può essere più basso.

Questo medicinale non deve essere utilizzato nella popolazione pediatrica.

Le compresse rivestite con film devono essere assunte intere (non frantumate o masticate) con un po’ d’acqua o altra bevanda, indipendentemente dai pasti.

**3) COME FUNZIONA QUETIAPINA VI.REL?**

QUETIAPINA VI.REL, il cui codice ATC è N05A H04 contiene il principio attivo quetiapina che appartiene alla classe dei antipsicotici e agisce interagendo con un ampio spettro di recettori cerebrali.

**4) COME È STATO STUDIATO QUETIAPINA VI.REL?**

Poiché QUETIAPINA VI.REL è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Seroquel. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI QUETIAPINA VI.REL?**

QUETIAPINA VI.REL è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ QUETIAPINA VI.REL E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 4, 5, 6 Dicembre 2019, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Seroquel, i benefici di QUETIAPINA VI.REL sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale A.

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI QUETIAPINA VI.REL?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a QUETIAPINA VI.REL.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A QUETIAPINA VI.REL**

Il **06.05.2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di QUETIAPINA VI.REL.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con QUETIAPINA VI.REL si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 20/01/2020

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a VI.REL PHARMA S.R.L l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale QUETIAPINA VI.REL il **06.05.2020**.

QUETIAPINA VI.REL può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10.1 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

QUETIAPINA VI.REL è un medicinale contenente un principio attivo quetiapina noto e presente nel medicinale di riferimento Seroquel autorizzato in Italia da più di 10 anni.

QUETIAPINA VI.REL, il cui codice ATC è N05A H04, contiene il principio attivo quetiapina. La quetiapina e il metabolita attivo presente nel plasma umano, norquetiapina, interagiscono con un ampio spettro di recettori neurotrasmettitoriali. La quetiapina e la norquetiapina presentano un’affinità per i recettori cerebrali serotoninergici (5HT2) e dopaminergici D1 e D2. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori

5HT2 rispetto ai recettori D2 contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta propensione di Quetiapina ad indurre effetti indesiderati di natura extrapiramidale (EPS) rispetto agli antipsicotici tipici.

QUETIAPINA VI.REL è utilizzato per il:

• trattamento della schizofrenia

• trattamento del disturbo bipolare:

➢ Per il trattamento degli episodi maniacali di entità da moderata a grave nel disturbo bipolare

➢ Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare

➢ Per la prevenzione delle recidive di episodi maniacali o depressivi nei pazienti affetti da disturbo bipolare che hanno risposto in precedenza al trattamento con quetiapina.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test QUETIAPINA VI.REL e quelli del medicinale di riferimento Seroquel autorizzato in Italia.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatore competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

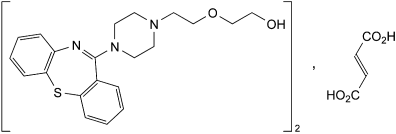
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto QUETIAPINA VI.REL contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO Quetiapina**

Nome chimicoBis[2-[2-[4-(dibenzo[*b*,*f*][1,4]thiazepin-11-yl)piperazin-1-yl]ethoxy]ethanol] (2*E*)-but-2-enedioate

Struttura:

******

Formula molecolare: C46H54N6O8S2

Peso molecolare: 569.48 g/mol l

CAS: [111974-72-2]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: leggermente solubile in acqua, in etanolo anidro e in metanolo

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest è definito in 5 anni, quando confezionato in doppia busta di polietilene (esterna grigia) posizionato in un tamburo in fibra.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

QUETIAPINA VI.REL è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 25mg, 100mg, 150 mg, 200 mg e 300 mg di principio attivo.

Gli eccipienti sono per

Nucleo: povidone, calcio idrogeno fosfato diidrato, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, silice colloidale anidra, magnesio stearato

Rivestimento: ipromellosa, macrogol, titanio diossido, lattosio monoidrato, triacetin, ossido di ferro giallo (E172) (compresse da 25mg, 100 mg, 150 mg) ossido di ferro rosso (E172) (compresse da 25 mg)

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione di ossido di ferro giallo e ossido di ferro rosso per i quali il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili conformi alla monografia della Farmacopea Americana – USP

Il solo eccipiente di originale animale è il lattosio; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento Seroquel. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il per i diversi dosaggi del prodotti finito): questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

QUETIAPINA VI.REL è confezionato in blister di Al/PVC blister

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni. Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di QUETIAPINA VI.REL è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di QUETIAPINA VI.REL dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto QUETIAPINA VI.REL contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Seroquel è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di quetiapina sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di quetiapina.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

QUETIAPINA VI.REL è utilizzato per il:

• trattamento della schizofrenia

• trattamento del disturbo bipolare:

➢ Per il trattamento degli episodi maniacali di entità da moderata a grave nel disturbo bipolare

➢ Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori nel disturbo bipolare

➢ Per la prevenzione delle recidive di episodi maniacali o depressivi nei pazienti affetti da disturbo bipolare che hanno risposto in precedenza al trattamento con quetiapina.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di quetiapina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di quetiapina è ben conosciuta. QUETIAPINA VI.REL contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Seroquel autorizzato in Italia da più di 10 anni. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto QUETIAPINA VI.REL contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Seroquel autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di QUETIAPINA VI.REL e quelli del medicinale di riferimento Seroquel.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

L’utilizzo del solo dosaggio inferiore da 25 mg per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 38 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 24 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di quetiapina sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC opportunamente convalidato.

Per quetiapina sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax e AUC0-t,, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

38 volontari sani sono stati arruolati nello studio, hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono (o non si sono) manifestati 18 eventi avversi correlati al trattamento in 14 soggetti. In particolare, è stata riscontrata sensazione di freddo alle estremità, diminuzione della pressione, disartria, mal di testa, ipoestesia, sonnolenza, aumento dell’alanina amino transferasi e capogiro. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Quetiapina** | | | | | |
| **Parametro** | **CV%** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 21.80 | 165.69 | 170.87 | 96.97 | 89.20 - 105.41 |
| **AUC0-∞** | 21.14 | 171.75 | 176.86 | 97.12 | 89.56 - 105.31 |
| **Cmax** | 31.98 | 42.46 | 44.30 | 95.83 | 84.92 - 108.14 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di QUETIAPINA VI.REL è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di QUETIAPINA VI.REL.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Sintomi extrapiramidali  Sonnolenza  Incremento di peso  Modifiche dei livelli sierici di lipidi  Iperglicemia e diabete mellito  Fattori rischio metabolico  Suicidio/ideazione suicidaria |
| Rischi importanti potenziali | Effetti avversi cerebrovascolari in pazienti anziani  Effetti avversi cerebrovascolari in pazienti non anziani  Torsioni di punta  Malattie cardiache ischemiche  Abuso e uso improprio  Potenziale per uso off label e dose errata |
| Informazioni mancanti | Uso in gravidanza e durante allattamento  Uso in pazienti in concomitante trattamento con farmaci per patologie cardiovascolari  Sicurezza in pazienti in concomitante trattamento con acido valproico |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di QUETIAPINA VI.REL sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di QUETIAPINA VI.REL è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di QUETIAPINA VI.REL è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che QUETIAPINA VI.REL e il medicinale di riferimento Seroquel sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).