



# Informe Público de Evaluación

## Quetiapina Gaszol 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

*Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

Quetiapina Gaszol 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

### Principio Activo

QUETIAPINA

### Titular de la autorización de comercialización

VEGAL FARMACÉUTICA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

09/03/2015

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Quetiapina Gaszol 50, 150, 200, 300 y 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Quetiapina Gaszol 50, 150, 200, 300 y 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (quetiapina, en forma de quetiapina fumarato) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Seroquel 50, 150, 200, 300 y 400 mg comprimidos de liberación prolongada, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de quetiapina, en forma de quetiapina fumarato, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Quetiapina Gaszol 50, 150, 200, 300 y 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG se solicitan como medicamentos genéricos y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios demostrativos de su equivalencia con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Quetiapina Gaszol 50, 150, 200, 300 y 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

<sup>(1)</sup> El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Quetiapina Gaszol 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG contiene como principio activo QUETIAPINA, en forma de QUETIAPINA FUMARATO presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

### 2.1. Sustancia Activa

QUETIAPINA, en forma de QUETIAPINA FUMARATO.  
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF.

#### - Nomenclatura

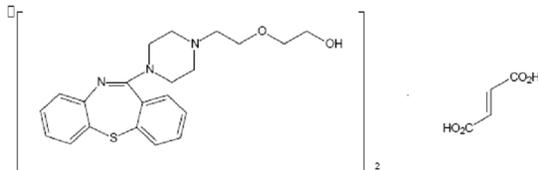
INN: Quetiapine Fumarate

Nombre químico:

Bis [2-(2-[4-(dibenzo[b,f][1,4]thiapi-11-yl) piperazin-1-yl] ethoxy)ethanol], fumarate  
or

Ethanol [2-(2-[4-(dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin-11-yl-1) piperaziny]ethoxy)-(E)-2-butenedionate (2:1)

Estructura:



Fórmula molecular: (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Masa molecular: 883.10 g/mol

CAS No: 111974-72-2

La sustancia activa, QUETIAPINA, en forma de QUETIAPINA FUMARATO, presenta monografía en Ph.Eur.

#### - Propiedades generales

QUETIAPINA, en forma de QUETIAPINA FUMARATO es un polvo cristalino blanco o casi blanco, no higroscópico, moderadamente soluble en agua y ligeramente soluble en metanol y etanol.

#### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios son adecuados.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

### - Envase /cierre

QUETIAPINA, en forma de QUETIAPINA FUMARATO se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa.

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo, son adecuados e indicativos de estabilidad. El material de envasado es similar al propuesto para el almacenamiento.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

## 2.2. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es: comprimidos recubiertos, de color blanco y forma capsular, y llevan grabado  $\infty$  400+ en una cara.

La composición cualitativa es:  
QUETIAPINA FUMARATO  
CELULOSA MICROCRISTALINA  
CITRATO SODICO ANHIDRO  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
HIPROMELOSA E-5  
HIPROMELOSA K100  
HIPROMELOSA K4M  
HPMC 2910/HIPROMELOSA 3CP  
HPMC 2910/HIPROMELOSA 6CP  
MACROGOL 400  
POLISORBATO 80

Los COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA se acondicionan en Aluminio-PVC/Aclar y Frasco de HDPE con cierre de PP.

### - Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

Las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica están identificadas, controladas y sus límites justificados.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur excepto para el caso del citrato sódico anhidro y los óxido de hierro.

De acuerdo con el perfil de pH/solubilidad de la sustancia activa, la elección del método de disolución se considera adecuada. La información presentada avala el método y la especificación de disolución propuesta.

### - Fabricación

El proceso de fabricación está suficientemente descrito y los controles en proceso son apropiados considerando la naturaleza del producto y el método de fabricación. El tamaño de lote industrial queda definido.

El dossier incluye datos de validación suficientes para garantizar que el proceso de fabricación está controlado y asegurar la reproducibilidad lote a lote así como el cumplimiento con las especificaciones del producto.

### - Excipientes

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur excepto para el caso del citrato sódico anhidro. Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación.

### - Control del producto final

Las especificaciones para el producto terminado se consideran apropiadas para confirmar la calidad del mismo. Los límites están justificados. Los métodos son adecuados para los parámetros que se controlan, están correctamente descritos y, la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente.

### - Sistema envase/cierre

El material de envase propuesto es Aluminio-PVC/Aclar y Frasco de HDPE con cierre de PP. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes. Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el producto.

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Blister - Aluminio-PVC/Aclar - 10 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Aluminio-PVC/Aclar - 20 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Aluminio-PVC/Aclar - 30 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Aluminio-PVC/Aclar - 50 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Aluminio-PVC/Aclar - 56 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Aluminio-PVC/Aclar - 60 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Aluminio-PVC/Aclar - 90 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Blister - Aluminio-PVC/Aclar - 100 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: --

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

Frasco - Frasco de HDPE con cierre de PP - 60 comprimidos

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: 60 días

Val. Rec.: --

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Cond. Conservación Abierto: No Procede

Cond. Conservación T.R.: No Procede

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido de liberación prolongada que contiene el principio activo, quetiapina, en forma de quetiapina fumarato, en la misma forma (sal fumarato) que el medicamento de referencia Seroquel. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

## 4. Datos Clínicos

### 4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento genérico se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia. No son necesarios estudios clínicos adicionales.

Al ser una formulación de liberación prolongada y según la guía europea *Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Pharmacokinetic and Clinical Evaluation*, se debería realizar estudios en dosis única en ayunas y con comida y un estudio en estado estacionario, siempre que no existan problemas de seguridad o limitaciones éticas. Dado que en este caso solamente son proporcionales las dosis de 300 y 400 mg, el solicitante ha realizado estos tres tipos de estudios para cada una de las dosis (50, 150 y 200mg), excepto para las dosis de 300 y 400 mg. Por motivos de seguridad no se pueden realizar estudios en voluntarios sanos a las dosis de 300 y 400 mg, por lo tanto, para estas dosis se han empleado pacientes en estado estacionario. Con pacientes no pueden realizarse estudios de dosis única porque no es éticamente aceptable dejar sin tratamiento durante el periodo de lavado. Además, el estudio con comida a las dosis altas (300 o 400 mg) no se puede realizar por razones éticas porque la ingesta con comida aumenta los niveles plasmáticos y el medicamento de referencia no se debe tomar con comida.

Por lo tanto el solicitante ha realizado once estudios de bioequivalencia: tres con la dosis de 50 mg, tres con la de 150 mg, tres con la dosis de 200 mg, uno con la de 300 mg y uno con la de 400 mg. El motivo de la realización de tantos estudios es debido a que no son formulaciones proporcionales.

### 4.2. Estudios Clínicos

#### 4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

PRIMER ESTUDIO: 2010-2342 Estudio de dosis única en ayunas con la dosis de 50 mg

##### 4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada M1S 3V6, Canadá.

Centro analítico: Bioanalytical Laboratory of Pharma Medica Research Inc., 6100 Belgrave Road, Mississauga, Ontario, L5R 0B7, Canada

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

##### 4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado parcialmente replicado, aleatorizado, de dos tratamientos, tres secuencias y tres periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.2.1.3. Formulación del test

Quetiapina 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Teva Pharmaceutical Works, Hungría). Número de lote: 1840110. Tamaño del lote: 180000. Caducidad: 01/2012. Contenido: 102.4%.

#### 4.2.1.4. Formulación de referencia

Seroquel XR 50 mg comprimidos (AstraZeneca BV, Holanda). Número de lote: EX241. Caducidad: 08/2010. Contenido: 105.4%.

#### 4.2.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 voluntarios sanos, con edades comprendidas entre 18 y 56 años. Fueron tratados 48 sujetos, 39 sujetos completaron el estudio y 44 se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo por disponer de datos para las dos formulaciones en los primeros periodos de tratamiento.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.2.1.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.2.1.7. Semivida

7 h.

#### 4.2.1.8. Método analítico

Para la determinación de quetiapina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.2.1.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.1.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	97.22	90.04 - 104.98
$AUC_{0-t}$	97.12	92.14 - 102.37
$AUC_{0-\infty}$	98.15	93.30-103.27

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en  $T_{max}$ .

#### 4.2.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

SEGUNDO ESTUDIO: 2010-2343 Estudio de dosis única con alimentos con la dosis de 50 mg

##### 4.2.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada M1S 3V6, Canadá.

Centro analítico: Bioanalytical Laboratory of Pharma Medica Research Inc., 6100 Belgrave Road, Mississauga, Ontario, L5R 0B7, Canada

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

##### 4.2.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado parcialmente replicado, aleatorizado, de dos tratamientos, tres secuencias y tres periodos, de dosis única con alimentos, con 240 mL de agua.

##### 4.2.2.3. Formulación del test

Quetiapina 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Teva Pharmaceutical Works, Hungría). Número de lote: 1840110. Tamaño del lote: 180000. Caducidad: 01/2012. Contenido: 102.4%.

##### 4.2.2.4. Formulación de referencia

Seroquel XR 50 mg comprimidos (AstraZeneca BV, Holanda). Número de lote: EX241. Caducidad: 08/2010. Contenido: 105.4%

##### 4.2.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 54 años. Fueron tratados 60 sujetos, 58 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

##### 4.2.2.6. Periodo de lavado

7 días.

##### 4.2.2.7. Semivida

7 h.

#### 4.2.2.8. Método analítico

Para la determinación de quetiapina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.2.2.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.2.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	101.89	96.00-108.15
AUC <sub>0-t</sub>	100.93	97.50-104.49
AUC <sub>0-∞</sub>	101.16	97.72-104.71

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias en  $T_{max}$ .

#### 4.2.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

TERCER ESTUDIO: 2010-2356 Estudio de dosis múltiple en ayunas con la dosis de 50 mg.

##### 4.2.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada M1S 3V6, Canadá.

Centro analítico: Bioanalytical Laboratory of Pharma Medica Research Inc., 6100 Belgrave Road, Mississauga, Ontario, L5R 0B7, Canada

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

#### 4.2.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado parcialmente replicado, aleatorizado, de dos tratamientos, tres secuencias y tres periodos, de dosis múltiple (una vez al día durante trece días) en ayunas, con 240 mL de agua.

#### 4.2.3.3. Formulación del test

Quetiapina 50 mg comprimidos de liberación prolongada (Teva Pharmaceutical Works, Hungría). Número de lote: 1840110. Tamaño del lote: 180.000. Caducidad: 01/2012. Contenido: 102.4%.

#### 4.2.3.4. Formulación de referencia

Seroquel XR 50 mg comprimidos (AstraZeneca BV, Holanda). Número de lote: EX241. Caducidad: 08/2010. Contenido: 105.4%

#### 4.2.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 42 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 56 años. Fueron tratados 42 sujetos, 39 sujetos completaron el estudio y 42 se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo por disponer de datos para las dos formulaciones en los dos primeros periodos del estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.2.3.6. Periodo de lavado

4 días de periodo de lavado activo.

#### 4.2.3.7. Semivida

7 h.

#### 4.2.3.8. Método analítico

Para la determinación de quetiapina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.2.3.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.3.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se

definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max_{ss}}$	103.85	97.63-110.46
$C_{through}$	101.04	91.40-111.69
$AUC_{0-\tau}$	103.65	100.16-107.27

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en  $T_{max}$ .

#### 4.2.4. Código del Estudio de Bioequivalencia

CUARTO ESTUDIO: 2010-2367 Estudio de dosis única en ayunas con la dosis de 200 mg

##### 4.2.4.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada M1S 3V6, Canadá.

Centro analítico: Bioanalytical Laboratory of Pharma Medica Research Inc., 6100 Belgrave Road, Mississauga, Ontario, L5R 0B7, Canada

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

##### 4.2.4.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado parcialmente replicado, aleatorizado, de dos tratamientos, tres secuencias y tres periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.2.4.3. Formulación del test

Quetiapina 200 mg comprimidos de liberación prolongada (Teva Pharmaceutical Works, Hungría). Número de lote: 1960210. Tamaño del lote: 110.000. Caducidad: 01/2011. Contenido: 101.3%.

##### 4.2.4.4. Formulación de referencia

Seroquel XR 200 mg comprimidos (AstraZeneca BV, Alemania). Número de lote: 9W539. Caducidad: 08/2010. Contenido: 101.3%

#### 4.2.4.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 56 años. Fueron tratados 60 sujetos, 50 sujetos completaron el estudio y 53 se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo por disponer de datos para las dos formulaciones en los dos primeros periodos del estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.2.4.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.2.4.7. Semivida

7 h.

#### 4.2.4.8. Método analítico

Para la determinación de quetiapina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.2.4.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.4.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	112.04	103.76-120.97
$AUC_{0-t}$	101.22	95.05-107.80
$AUC_{0-\infty}$	100.95	94.87-107.41

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en  $T_{max}$ .

#### 4.2.5. Código del Estudio de Bioequivalencia

QUINTO ESTUDIO: 2010-2368 Estudio de dosis única con alimentos con la dosis de 200 mg

#### 4.2.5.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada M1S 3V6, Canadá.

Centro analítico: Bioanalytical Laboratory of Pharma Medica Research Inc., 6100 Belgrave Road, Mississauga, Ontario, L5R 0B7, Canada

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

#### 4.2.5.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado parcialmente replicado, aleatorizado, de dos tratamientos, tres secuencias y tres periodos, de dosis única con comida y 240 mL de agua.

#### 4.2.5.3. Formulación del test

Quetiapina 200 mg comprimidos de liberación prolongada (Teva Pharmaceutical Works, Hungría). Número de lote: 1960210. Tamaño del lote: 110000. Caducidad: 01/2011. Contenido: 101.3%.

#### 4.2.5.4. Formulación de referencia

Seroquel XR 200 mg comprimidos (AstraZeneca BV, Holanda). Número de lote: 9W539. Caducidad: 08/2010. Contenido: 101.3%

#### 4.2.5.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 56 años. Fueron tratados 60 sujetos, 56 sujetos completaron el estudio y 59 se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo porque disponen de datos para las dos formulaciones en los dos primeros periodos del estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.2.5.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.2.5.7. Semivida

7 h.

#### 4.2.5.8. Método analítico

Para la determinación de quetiapina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.2.5.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.5.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	116.22	108.41-124.60
AUC <sub>0-t</sub>	101.20	97.40-105.16
AUC <sub>0-∞</sub>	101.09	97.32-105.0

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en  $T_{max}$ .

#### 4.2.6. Código del Estudio de Bioequivalencia

SEXTO ESTUDIO: 2010-2314 Estudio de dosis múltiple en ayunas con la dosis de 400mg

##### 4.2.6.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada M1S 3V6, Canadá.

Centro analítico: Bioanalytical Laboratory of Pharma Medica Research Inc., 6100 Belgrave Road, Mississauga, Ontario, L5R 0B7, Canada

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

##### 4.2.6.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado parcialmente replicado, aleatorizado, de dos tratamientos, tres secuencias y tres periodos, de dosis múltiple en ayunas con 240 mL de agua.

#### 4.2.6.3. Formulación del test

Quetiapina 400 mg comprimidos de liberación prolongada (Teva Pharmaceutical Works, Hungría). Número de lote: 1890110. Tamaño del lote: 150.000. Caducidad: 01/2011. Contenido: 98.4%.

#### 4.2.6.4. Formulación de referencia

Seroquel XR 400 mg comprimidos (AstraZeneca BV, Holanda). Número de lote: FB320. Caducidad: 10/2010. Contenido: 99.7%

#### 4.2.6.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 46 pacientes con desórdenes bipolares, con edades comprendidas entre 20 y 64 años. Fueron tratados 46 sujetos, 41 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.2.6.6. Periodo de lavado

4 días de periodo de lavado activo.

#### 4.2.6.7. Semivida

7 h.

#### 4.2.6.8. Método analítico

Para la determinación de quetiapina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.2.6.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.6.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max_{ss}}$	98.60	91.54-106.21
$C_{trough}$	89.90	80.59-100.28
$AUC_{0-\tau}$	98.90	94.44-103.57

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en  $T_{max}$ .

#### 4.2.7. Código del Estudio de Bioequivalencia

SEPTIMO ESTUDIO: QEN-P1-522 Estudio de dosis única en ayunas con la dosis de 150 mg

##### 4.2.7.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Algorithme Pharma Inc., 1200 Beaumont Ave., Mount-Royal, Quebec, Canada, H3P 3P1

Centro analítico: Algorithme Pharma Inc. 575 Armand-Frappier Blvd. Laval, Quebec, Canada H7V 4B3v

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

##### 4.2.7.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua.

##### 4.2.7.3. Formulación del test

Quetiapina 150 mg comprimidos de liberación prolongada (Teva Pharmaceutical Works, Hungría). Número de lote: 2380111. Tamaño del lote: 260.000. Caducidad: 01/2013. Contenido: 101.4%.

##### 4.2.7.4. Formulación de referencia

Seroquel XR 150 mg comprimidos (AstraZeneca BV, Holanda). Número de lote: HB527. Caducidad: 08/2013. Contenido: 99.3%

##### 4.2.7.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 50 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 50 sujetos, 47 sujetos completaron el estudio y 47 se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. 1 sujeto se retiró del estudio por razones personales, otro fue eliminado por dar positivo en drogas de abuso y otro por vómitos.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.2.7.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.2.7.7. Semivida

7 h.

#### 4.2.7.8. Método analítico

Para la determinación de quetiapina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.2.7.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.7.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	105.05	96.87-113.86
$AUC_{0-t}$	101.43	95.81-107.39
$AUC_{0-\infty}$	102.12	96.43-108.14

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia.

#### 4.2.8. Código del Estudio de Bioequivalencia

OCTAVO ESTUDIO: 2011-2757 Estudio de dosis única con comida con la dosis de 150 mg

##### 4.2.8.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada, M1S 3V6

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road Mississauga, Ontario, Canada, L5R 0B7

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

#### 4.2.8.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con comida y 240 mL de agua.

#### 4.2.8.3. Formulación del test

Quetiapina 150 mg comprimidos de liberación prolongada (Teva Pharmaceutical Works, Hungría). Número de lote: 2380111. Tamaño del lote: 260.000. Caducidad: 10/2013. Contenido: 100.7%.

#### 4.2.8.4. Formulación de referencia

Seroquel XR 150 mg comprimidos (AstraZeneca BV, Holanda). Número de lote: HB527. Caducidad: 08/2013. Contenido: 99.3%

#### 4.2.8.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 60 sujetos, 58 sujetos completaron el estudio y 58 se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. 1 sujeto se retiró del estudio por razones personales, otro fue eliminado por efectos adversos.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.2.8.6. Periodo de lavado

14 días.

#### 4.2.8.7. Semivida

7 h.

#### 4.2.8.8. Método analítico

Para la determinación de quetiapina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.2.8.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.8.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	110.37	99.96-121.86
AUC <sub>0-t</sub>	98.61	93.77-103.69
AUC <sub>0-∞</sub>	98.49	93.68-103.54

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T<sub>max</sub>.

#### 4.2.9. Código del Estudio de Bioequivalencia

NOVENO ESTUDIO: 2011 2763 Estudio de dosis múltiple en ayunas con la dosis de 150 mg

##### 4.2.9.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada M1S 3V6, Canadá.

Centro analítico: Bioanalytical Laboratory of Pharma Medica Research Inc., 6100 Belgrave Road, Mississauga, Ontario,

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

##### 4.2.9.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis múltiple en ayunas con 240 mL de agua.

##### 4.2.9.3. Formulación del test

Quetiapina 150 mg comprimidos de liberación prolongada (Teva Pharmaceutical Works, Hungría). Número de lote: 2380111. Tamaño del lote: 260.000. Caducidad:01/2012. Contenido: 100.7%.

##### 4.2.9.4. Formulación de referencia

Seroquel XR 150 mg comprimidos (AstraZeneca BV, Holanda). Número de lote: HB527. Caducidad: 08/2013. Contenido: 99.3%

#### 4.2.9.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 54 años. Fueron tratados 60 sujetos, 57 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. Dos fueron eliminados por efectos adversos y uno se retiró del estudio por motivos personales.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.2.9.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.2.9.7. Semivida

7 h.

#### 4.2.9.8. Método analítico

Para la determinación de quetiapina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.2.9.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.9.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	103.25	96.47-110.51
$C_{through}$	106.86	97.41-117.21
$AUC_{0-\tau}$	104.34	100.34-108.49

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia.

#### 4.2.10. Código del Estudio de Bioequivalencia

DECIMO ESTUDIO: 2011-2636 Estudio de dosis múltiple en ayunas con la dosis de 200 mg

##### 4.2.10.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada, M1S 3V6

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road Mississauga, Ontario, Canada, L5R 0B7

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

##### 4.2.10.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis múltiple en ayunas y 240 mL de agua. Tiene una fase de titulación con dosis crecientes de 50 a 150 mg durante 3 días (días -2 a 0). El periodo I durante 5 días siguientes (días 1-5) hasta llegar al estado estacionario y luego se cambia en el periodo II según la randomización y se recoge la muestra para la caracterización del perfil farmacocinético (días 6 a 9).

##### 4.2.10.3. Formulación del test

Quetiapina 200 mg comprimidos de liberación prolongada (Teva Pharmaceutical Works, Hungría). Número de lote: 1960210. Tamaño del lote: 300.000. Caducidad: 01/2011. Contenido: 101.3%.

##### 4.2.10.4. Formulación de referencia

A.- Seroquel XR 200 mg comprimidos (AstraZeneca BV, Alemania). Número de lote: B90101A. Caducidad: 12/2011. Contenido: 101.6%

B.- Seroquel XR 50 mg comprimidos (AstraZeneca BV, Canadá). Número de lote: YC0197. Caducidad: 03/2014. Contenido: 99.3%. El día -2 se administró 1 comprimido de 50 mg, el día -1 100 mg (2x50 mg) y el día 0 150 mg (3X150 mg).

##### 4.2.10.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 60 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 60 sujetos, 58 sujetos completaron el estudio y 58 se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. Dos sujetos fueron eliminados por efectos adversos.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

##### 4.2.10.6. Periodo de lavado

4 días de periodo de lavado activo.

#### 4.2.10.7. Semivida

7 h.

#### 4.2.10.8. Método analítico

Para la determinación de quetiapina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.2.10.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.10.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	104.06	97.26-111.34
$C_{thorough}$	94.80	84.09-106.87
$AUC_{0-t}$	100.49	96.36-104.8

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en  $T_{max}$ .

#### 4.2.11. Código del Estudio de Bioequivalencia

DECIMO PRIMER ESTUDIO: 2010-2471 Estudio de dosis múltiple en ayunas con la dosis de 300 mg

##### 4.2.11.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canada, M1S 3V6

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road Mississauga, Ontario, Canada, L5R 0B7

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

#### 4.2.11.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos, replicado de dosis múltiple en ayunas y 240 mL de agua. El día antes de recibir el tratamiento se les suministró a los sujetos una dosis de 200 mg de Seroquel XR 200 mg comprimidos para una titulación progresiva de los niveles de quetiapina en sangre. Tras el periodo 4, durante los días 18-20, los sujetos fueron re-estabilizados con su tratamiento antipsicótico habitual.

#### 4.2.11.3. Formulación del test

Quetiapina 300 mg comprimidos de liberación prolongada (Teva Pharmaceutical Works, Hungría). Número de lote: 1930210. Tamaño del lote: 200.000. Caducidad: 02/2012. Contenido: 101.5%.

#### 4.2.11.4. Formulación de referencia

A: Seroquel XR 300 mg comprimidos (AstraZeneca BV, Holanda). Número de lote: GV770. Caducidad: 06/2013. Contenido: 102.1%.

B: Seroquel XR 200 mg comprimidos (AstraZeneca BV, Canadá). Número de lote: WM0092. Caducidad: 12/2011. Contenido: 101.6%.

#### 4.2.11.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 34 sujetos con desorden bipolar, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 34 sujetos, 30 sujetos completaron el estudio y 33 se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo dado que aunque no finalizasen el estudio habían concluido al menos dos periodos, uno con test y otro con referencia . 1 sujeto se retiró del estudio por motivos personales.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

#### 4.2.11.6. Periodo de lavado

4 días de periodo de lavado activo.

#### 4.2.11.7. Semivida

7 h.

#### 4.2.11.8. Método analítico

Para la determinación de quetiapina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

#### 4.2.11.9. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

#### 4.2.11.10. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{max}$  y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para  $C_{max}$  y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max}$	101.11	94.73-107.93
$C_{thorough}$	87.30	81.05-94.02
$AUC_{0-t}$	100.26	97.50-103.10

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y  $C_{max}$  se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 . 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en  $T_{max}$ .

#### 4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo quetiapina, en forma de quetiapina fumarato están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentado se consideran adecuados y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia.

#### 4.4. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información del producto de referencia.

### 5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La eficacia y seguridad del principio activo quetiapina, en forma de quetiapina fumarato, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Quetiapina Gaszol 50, 150, 200, 300 y 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.