



Informe Público de Evaluación

Quetiapina Normon 150 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 en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

Quetiapina Normon 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Principio Activo

QUETIAPINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

08/06/2016

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 del medicamento genérico Quetiapina Normon 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Quetiapina Normon 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (quetiapina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Seroquel, que fue autorizado por procedimiento centralizado.

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 Normon 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG se solicita como medicamento genérico 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 Normon 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

⁽¹⁾ 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, en forma de QUETIAPINA HEMIFUMARATO

Hay dos proveedores de sustancia activa.

Fabricante 1-

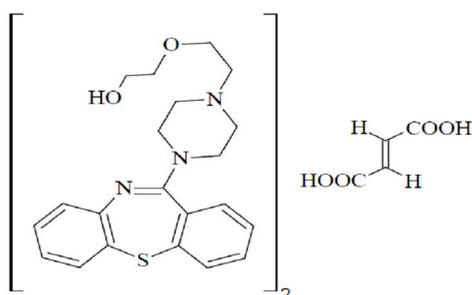
La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada ASMF.

- Nomenclatura

INN: QUETIAPINE FUMARATE.

Nombre químico: i) Bis [2-[2-[4-(dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl)piperazin-1-yl] ethoxy]ethanol] (2E)-but-2-enedioate.

Estructura:



Fórmula molecular: $(C_{21}H_{25}N_3O_2S)_2 \cdot C_4H_4O_4$

Masa molecular: 883

CAS No: [111974-72-2].

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

- Propiedades generales

QUETIAPINA, en forma de QUETIAPINA FUMARATO es un polvo de blanco a blanquecino, soluble en dimetilformamida y en ácido acético glacial y bastante soluble en metanol.

- 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.

- 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 tener contacto con alimentos.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la 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.

Fabricante 2-

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP. Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

2.1. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos de color blanco, con forma capsular, biconvexos, recubiertos con película, grabados con la inscripción %B2+en una de las caras y lisos por la otra cara.

La composición cualitativa es:

QUETIAPINA HEMIFUMARATO
CELULOSA MICROCRISTALINA PH-102
CLORURO DE SODIO
ESTEARATO DE MAGNESIO
HIPROMELOSA K100
HIPROMELOSA K4M
LACTOSA MONOHIDRATO
OPADRY II 85F18422 BLANCO
POVIDONA K 30
TALCO

Los COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA se acondicionan en blisters de color BLANCO OPACO PVC/PVDC/AL.

- 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 y son los habituales para esta forma farmacéutica.

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

A excepción de la lactosa monohidrato, ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación. Para la lactosa se presenta certificado en la que se indica que es apta para el consumo humano.

- 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 blíster de color blanco opaco PVC/PVDC/AL. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para tener contacto con alimentos.

- Estabilidad

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

Blister - BLANCO OPACO PVC/PVDC/AL - 60 comprimidos

Val. Propuesta: 36 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido de liberación prolongada que contiene el principio activo, quetiapina, en la misma forma de 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 modificada y según la guía europea *Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Pharmacokinetic and clinical evaluation* (CPMP/ EWP/280/96 Corr*), el solicitante ha realizado 3 estudios de bioequivalencia con la dosis de 150 mg, con comida, en ayunas y en estado estacionario.

4.2. Exención

Se solicita sólo una dosis por lo que no se requiere bioexención de dosis adicionales.

4.3. Estudios Clínicos

516-13: Estudio de dosis única (150 mg) en ayunas en voluntarios sanos.
002-15: Estudio de dosis única (150 mg) con comida en voluntarios sanos.
614-14: Estudio de dosis múltiple (150 mg) en ayunas en voluntarios sanos.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

516-13

4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Plot No. 38, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380061, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Plot No. 38, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380061, Gujarat, India.

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.

4.3.1.2. Diseño del estudio

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

4.3.1.3. Formulación del test

Quetiapina 150mg comprimidos de liberación prolongada (Intas pharmaceuticals Limited, India). Número de lote: R01503. Tamaño del lote: 120.000 comprimidos. Caducidad: 01/2016. Contenido: 99.7%.

4.3.1.4. Formulación de referencia

Seroquel XL 150 mg comprimidos de liberación prolongada (AstraZeneca UK Limited, UK.). Número de lote: KA403. Caducidad: 09/2015. Contenido: 98.5%.

4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 72 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 44 años. Fueron tratados 72 sujetos, 68 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Los sujetos 1025 y 1036 se retiraron del estudio en el periodo I debido a acontecimientos adversos y los sujetos 1008 y 1063 abandonaron por decisión propia en el periodo II. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.1.6. Periodo de lavado

8 días.

4.3.1.7. Semivida

6.5 h.

4.3.1.8. 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).

4.3.1.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.1.10. 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}	94.1	88.03-100.57
AUC _{0-t}	96.8	90.42-103.56
AUC _{0-∞}	97.5	91.12-104.29

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 Tmax.

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

002-15

4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Plot No. 38, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380061, Gujarat, India.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research Ltd. Plot No. 38, Near Silver Oak Club, S. G. Highway, Gota, Ahmedabad-380061, Gujarat, India.

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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

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

4.3.2.3. Formulación del test

Quetiapina 150mg comprimidos de liberación prolongada (Intas pharmaceuticals Limited, India). Número de lote: R01503. Tamaño del lote: 120.000 comprimidos. Caducidad: 01/2016. Contenido: 99.7%.

4.3.2.4. Formulación de referencia

Seroquel XL 150 mg comprimidos de liberación prolongada (AstraZeneca UK Limited, UK.). Número de lote: KA403. Caducidad: 09/2015. Contenido: 98.5%.

4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 72 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 44 años. Fueron tratados 72 sujetos, 65 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.3.2.6. Periodo de lavado

7 días.

4.3.2.7. Semivida

6 h.

4.3.2.8. 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).

4.3.2.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.2.10. 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}	93.3	86.79-100.33
AUC _{0-t}	102.6	97.33-108.2
AUC _{0-∞}	102.8	97.47-108.38

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}.

4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

614-14

4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Lambda Therapeutic Research LTR1). 460 Comstock Road Toronto, Ontario, Canada M1L 4S4.

Centro analítico: Lambda Therapeutic Research LTR1). 460 Comstock Road Toronto, Ontario, Canada M1L 4S4.

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.

4.3.3.2. Diseño del estudio

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

4.3.3.3. Formulación del test

Quetiapina Normon 150mg comprimidos de liberación prolongada (Intas pharmaceuticals Limited, India). Número de lote: R01503. Tamaño del lote: 120.000 comprimidos. Caducidad: 31/01/2016. Contenido: 99.7%.

4.3.3.4. Formulación de referencia

Seroquel XL 150 mg comprimidos de liberación prolongada tablets (AstraZeneca UK Limited, UK.). Número de lote: KA403. Caducidad: 30/09/2015. Contenido: 98.5%.

Referencia para titulación: Seroquel XL 50 mg comprimidos de liberación prolongada (AstraZeneca UK Limited, UK.). Número de lote: JV772. Caducidad: 31/07/2015. Contenido: 98.5%.

4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 84 sujetos, con edades comprendidas entre 20 y 50 años. Fueron tratados 84 sujetos, 80 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

En el grupo I, se incluyeron 42 sujetos más 10 extras (del X-1 al X-8, ASN 23 y ASN 4) para compensar alguna baja que tuviera lugar antes de la dosificación en el periodo I.

El sujeto 1002, el día de ingreso, se retiró por razones personales y fue reemplazado por el sujeto extra (X-1), quien fue nombrado como 2002.

En total 39 sujetos completaron el estudio.

En el grupo II, se incluyeron 42 sujetos más 10 extras (del X-1 al X-6, ASN 89 y ASN 90) para compensar alguna baja que tuviera lugar antes de la dosificación en el periodo I.

El sujeto 1080, un día antes de la dosificación, fue retirado del estudio debido a que dio positivo en nicotina en el test de orina y fue reemplazado por el sujeto extra (X-1), quien fue nombrado como 2080.

En total 41 sujetos completaron el estudio.

Entre los dos grupos en total completaron el estudio 80 sujetos.

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

4.3.3.6. Periodo de lavado

No hubo

4.3.3.7. Semivida

6.5 h.

4.3.3.8. 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).

4.3.3.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.3.10. 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	88.0	83.01-93.34
C_{τ} ss	111.1	100.06-123.28
$AUC_{0-\tau}$	98.3	94.30-102.43

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 Tmax.

4.4. 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 presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia.



4.5. 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. El medicamento Quetiapina Normon 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG ha demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.