

# Informe Público de Evaluación

## ROCOZ PROLONG 50 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION 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>

ROCOZ PROLONG 50 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA EFG

### Principio Activo

QUETIAPINA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS ALTER, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

08/03/2018

### 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 RocoZ Prolong 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg y 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. RocoZ Prolong 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg y 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG tienen 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. RocoZ Prolong 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg 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 RocoZ Prolong 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg 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

ROCOZ PROLONG 50 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION 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 CEP.

Se aportan escritos asegurando que no se han producido cambios en los métodos 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.

### 2.2. Producto Final

#### - Descripción

La descripción del producto es: Comprimidos de color blanco, redondos biconvexos y llevan grabado 50+ en una cara

La composición cualitativa es:

QUETIAPINA FUMARATO  
CITRATO DE TRIETILO  
COPOLIMERO ACIDO METACRILICO Y ACRILATO ETILO  
ESTEARATO DE MAGNESIO  
LACTOSA ANHIDRA  
MALTOSA CRISTALINA  
TALCO

Los COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA se acondicionan en blisters de policlorotrifluoroetileno y cloruro de polivinilo con aluminio.

#### - 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

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa anhidra

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur a excepción de la maltosa cristalina que presenta monografía en la USP.

A excepción de la lactosa 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 declaración en la que se indica que esta 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 blisters de policlorotrifluoroetileno y cloruro de polivinilo con aluminio. 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 - Policlorotrifluoroetileno y cloruro de polivinilo con aluminio - 10 comprimidos de liberación prolongada

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - Policlorotrifluoroetileno y cloruro de polivinilo con aluminio - 60 comprimidos de liberación prolongada

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: N/A N/A

Val. Rec.: N/A N/A

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 forma de quetiapina fumarato en la misma forma 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: section II (CPMP/EWP/280/96 Corr\*), el solicitante debe demostrar equivalencia en ayunas y con comida, y, en estado estacionario no sería necesario ya que no se acumula. Como en este caso se trata de una forma farmacéutica monoparticular se debe presentar un estudio en dosis única en ayunas con cada dosis, salvo que se realice un diseño de %bracketing+ donde se investigan los extremos, un estudio con comida con la dosis más alta (y uno en estado estacionario también a la dosis más alta, salvo que no haya acumulación). Desviaciones de esta norma es posible en caso de problemas de tolerabilidad o seguridad. El solicitante ha realizado cinco estudios de BE con las dosis de 50, 200 y 400 mg (bracketing).

### 4.2. Exención

Aunque se trata de comprimidos de liberación prolongada con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional constantes, fabricados con el mismo procedimiento por el mismo fabricante, con farmacocinética lineal en el rango terapéutico (aumento del AUC dosis-proporcional) y cuyos perfiles de disolución entre las distintas dosis son similares, es necesario presentar un estudio en ayunas con cada dosis por ser una formulación monoparticular, salvo que se realice una aproximación por %bracketing+.

Al realizar un %bracketing+, la evidencia de bioequivalencia obtenida con dos estudios (uno de ellos fallido) en ayunas con la dosis de 50 mg, dos estudios con la dosis de 200 mg con comida y en ayunas, y con un estudio en dosis múltiple con la de 400 mg, es extrapolable al resto de las dosis solicitadas de 150 y 300 mg. El estudio con comida lo realizan con una dosis intermedia en lugar de con la más alta por motivos de seguridad y porque la comida no afecta. Así mismo con la dosis más alta realizan un estudio en estado estacionario (aunque no sería necesario esta situación dado que no se acumula) pero sino no se podrían eximir dosis por encima de 200 mg, debido a que se deben investigar los extremos. Lo deberían haber realizado en pacientes por seguridad, pero argumentan que se puede llevar a cabo en individuos sanos, si además realizan una fase de titulación y otra de reducción de dosis (así evitan los problemas de seguridad).

### 4.3. Estudios Clínicos

1537: Estudio de dosis única (50 mg) en ayunas, con voluntarios sanos. *Estudio no concluyó bioequivalencia debido a que no se realizó correctamente como corresponde a un estudio de dos etapas.*

1530: Estudio de dosis única (200 mg) con comida, en voluntarios sanos.

1545: Estudio de dosis única (200 mg) en ayunas, en voluntarios sanos.

1667: Estudio de dosis múltiple (400 mg) en ayunas, con voluntarios sanos.

1701: Estudio de dosis única (50 mg) en ayunas, con voluntarios sanos.

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

1537

##### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Bio Pharma Services Inc. 4000 Weston Road Toronto, Ontario, Canada, M9L 3A2.

Centro analítico: Anapharm Europe. Encuny 22, 2nd floor. 08038 Barcelona, España.

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, dos estadios, de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Quetiapina 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (Pharmathen International S.A., Greece). Número de lote: 1102463. Tamaño del lote: 360.000 comprimidos. Caducidad: 05/2015. Contenido: 99.0%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Seroquel Prolong 50 mg (AstraZeneca UK Ltd, UK). Número de lote: C11182A. Caducidad: 10/2014. Contenido: 99.9%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 40 sujetos, con edades comprendidas entre 21 y 58 años. Fueron tratados 40 sujetos, 38 sujetos completaron el estudio y 37 se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo. 2 sujetos no se presentaron por razones personales en el centro para continuar con el estudio el día de ingreso en el periodo II. El sujeto nº 20 presentó valores de fármaco en plasma a tiempo 0 en el periodo I, por lo que se retiró del estudio.

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

#### 4.3.1.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

6 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
$C_{max}$	89.26	80.32-99.19
AUC <sub>0-t</sub>	97.89	90.55-105.83

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.

*Sin embargo, se emplearon dos stages gastado un alfa por lo que el intervalo de confianza debería haber sido 94.12% según protocolo y no lo han hecho así. Este estudio no se considera válido para la autorización de comercialización y por ello realizan otro con 50 mg en ayunas (estudio 1701).*

#### 4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

1530

##### 4.3.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Bio Pharma Services Inc. 4000 Weston Road Toronto, Ontario, Canada, M9L 3A2.

Centro analítico: Anapharm Europe. Encuny 22, 2nd floor. 08038 Barcelona, España.

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, dos estadios, de dosis única con comida, con 240 mL de agua. Si sale boequivalente con el estadio 1 no se procede con el estadio 2 y no se dosifican más sujetos.

##### 4.3.2.3. Formulación del test

Quetiapina 200 mg comprimidos de liberacion prolongada EFG (Pharmathen International S.A., Greece). Número de lote: 1201402. Tamaño del lote: 210.000 comprimidos. Caducidad: 05/2015. Contenido: 98.9%.

##### 4.3.2.4. Formulación de referencia

Seroquel Prolong 200 mg (AstraZeneca UK Ltd, UK). Número de lote: C20152A. Caducidad: 12/2014. Contenido: 100.2%.

##### 4.3.2.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos (en el estadio 1) 25 hombres y 19 mujeres), con edades comprendidas entre 22 y 60 años. Fueron tratados 44 sujetos, 42 sujetos (24 hombres y 18 mujeres) completaron esta fase y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. El sujeto nº 10 B se retiró del estudio debido

a AE (estado de confusión) antes del periodo II y el sujeto 31 A se retiró por razones personales antes del periodo II.

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 94.12% (IC 94.12%) 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 94.12% 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 (%)	IC94.12% del cociente T/R
$C_{max}$	97.00	86.68-108.55
AUC <sub>0-t</sub>	100.39	95.16-105.91

Los intervalos de confianza al 94.12% 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.

#### 4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

1545

##### 4.3.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Bio Pharma Services Inc. 4000 Weston Road Toronto, Ontario, Canada, M9L 3A2.

Centro analítico: Anapharm Europe. Encuny 22, 2nd floor. 08038 Barcelona, España.

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, dos estadíos, de dosis única en ayunas, con 240 mL de agua. Si en el primer estadío sale bioequivalente no continúan con el segundo.

#### 4.3.3.3. Formulación del test

Quetiapina 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (Pharmathen International S.A., Greece). Número de lote: 1201402. Tamaño del lote: 210.000 comprimidos. Caducidad: 05/2015. Contenido: 98.9%.

#### 4.3.3.4. Formulación de referencia

Seroquel Prolong 200 mg (AstraZeneca UK Ltd, UK). Número de lote: C20152A. Caducidad: 12/2014. Contenido: 100.2%.

#### 4.3.3.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 40 sujetos (20 hombres y 20 mujeres), con edades comprendidas entre 20 y 76 años. Fueron tratados 40 sujetos, 40 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.

#### 4.3.3.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.3.3.7. Semivida

6 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 94.12% (IC 94.12%) 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 94.12% 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 (%)	IC94.12% del cociente T/R
$C_{max}$	91.66	81.58-102.99
AUC <sub>0-t</sub>	101.76	94.91-109.11

Los intervalos de confianza al 94.12% 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 clinicamente relevantes en T<sub>max</sub>.

#### 4.3.4. Código del Estudio de Bioequivalencia

1667

##### 4.3.4.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Bio Pharma Services Inc. 4000 Weston Road Toronto, Ontario, Canada, M9L 3A2.

Centro analítico: Anapharm Europe. Encuny 22, 2nd floor. 08038 Barcelona, España.

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.

##### 4.3.4.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis múltiple en ayunas, con 240 mL de agua. Se realizó una fase de titulación y otra de reducción de dosis progresiva para evitar problemas de seguridad.

##### 4.3.4.3. Formulación del test

Quetiapina 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (Pharmathen International S.A., Greece). Número de lote: 1102477. Tamaño del lote: 210.000 comprimidos. Caducidad: 05/2014. Contenido: 99.8%.

##### 4.3.4.4. Formulación de referencia

Seroquel Prolong 400 mg Prolonged Release Tablets (AstraZeneca GmbH, Germany). Número de lote: C30492A. Caducidad: 03/2014. Contenido: 99.2%.

##### 4.3.4.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 48 sujetos, con edades comprendidas entre 21 y 55 años. Fueron tratados 48 sujetos, 46 sujetos completaron el estudio y 46 se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo.

Los sujetos nº (5 y 21) fueron retirados del estudio debido a efectos adversos durante el periodo de titulación, por lo que no se les administró ningún fármaco.

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

#### 4.3.4.6. Periodo de lavado

No aplica

#### 4.3.4.7. Semivida

6 h.

#### 4.3.4.8. 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).

#### 4.3.4.9. Análisis farmacocinético

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

#### 4.3.4.10. 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
$C_{max}$	98.42	91.48-105.89
$C_{min}$	94.98	86.32-104.49
$AUC_{0-\tau}$	100.01	95.98-104.21

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.

#### 4.3.5. Código del Estudio de Bioequivalencia

1701

##### 4.3.5.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Bio Pharma Services Inc. 4000 Weston Road Toronto, Ontario, Canada, M9L 3A2.

Centro analítico: Anapharm Europe. Encuny 22, 2nd floor. 08038 Barcelona, Spain.

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.

#### 4.3.5.2. Diseño del estudio

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

#### 4.3.5.3. Formulación del test

Quetiapina 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (Pharmathen International S.A., Greece). Número de lote: 1102463. Tamaño del lote: 360.000 comprimidos. Caducidad. Retest: 18/11/2014. Contenido: 99.6%.

#### 4.3.5.4. Formulación de referencia

Seroquel Prolong 50 mg (AstraZeneca UK Ltd, UK). Número de lote: OI23B1. Caducidad: 09/2015. Contenido: 100.2%.

#### 4.3.5.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos, con edades comprendidas entre 22 y 59 años. Fueron tratados 44 sujetos, 41 sujetos completaron el estudio y 41 se emplearon en el estudio de acuerdo con el protocolo.

El sujeto nº 4 fue retirado del estudio por incumplimiento del protocolo (dió positivo en el test de opiáceos el primer día de ingreso del periodo II). El sujeto nº 8 se retiró por razones personales antes de participar en el periodo II y el sujeto nº 14 abandonó el estudio por AEs (sudor frío y dolor abdominal) durante el periodo I.

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

#### 4.3.5.6. Periodo de lavado

7 días.

#### 4.3.5.7. Semivida

6 h.

#### 4.3.5.8. 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).

#### 4.3.5.9. Análisis farmacocinético

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

#### 4.3.5.10. 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
$C_{max}$	98.42	89.16-108.64
AUC <sub>0-t</sub>	94.67	88.85-100.87

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. Los medicamentos RocoZ Prolong 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg y 400 mg comprimidos de liberación prolongada han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.