

Informe Público de Evaluación

QUETIAPINA BIODEMADA 600 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

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 BIODEMADA 600 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Principio Activo

QUETIAPINA

Titular de la autorización de comercialización

BIODEMADA SP. Z O.O.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

16/05/2025

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 Biodemada 600 mg comprimidos de liberación prolongada, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Quetiapina Biodemada 600 mg comprimidos de liberación prolongada 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 de Reconocimiento Mutuo.

La calidad, seguridad y eficacia de Quetiapina Biodemada 600 mg comprimidos de liberación prolongada 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 Biodemada 600 mg comprimidos de liberación prolongada 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 Biodemada 600 mg comprimidos de liberación prolongada 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

El medicamento QUETIAPINA BIODEMADA 600 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, se presenta como COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA y contiene 600 mg de QUETIAPINA, en forma de QUETIAPINA FUMARATO como sustancia activa. La dosis máxima diaria es de 800 mg. El medicamento se acondiciona en blísteres blancos opacos de PVC/PCTFE-lámina de aluminio.

2.1 Sustancia Activa

La calidad de la sustancia activa está avalada por el procedimiento CEP.

Información general

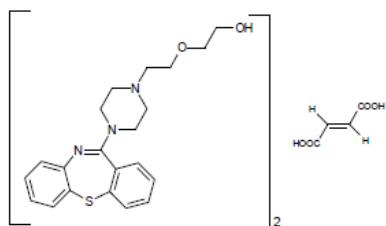
La sustancia activa presenta monografía en Ph. Eur.

Nomenclatura

INN: QUETIAPINA, en forma de QUETIAPINA FUMARATO
Número CAS: 111974-72-2

Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 883.10 g/mol

Fórmula molecular: $C_{42}H_{50}N_6O_4S_2 \cdot C_4H_4O_4$

Propiedades generales

El fumarato de quetiapina es un polvo blanco cristalino. Es ligeramente soluble en agua y etanol, y soluble en N,N-dimetilformamida. Presenta polimorfismo.

Fabricación, controles en proceso y caracterización

La información acerca de la fabricación, los controles en proceso y la caracterización de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Especificación, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones de la sustancia activa cumplen con la monografía correspondiente de Ph. Eur. e incluyen los ensayos adicionales pertinentes.

Sistema envase/cierre

La información acerca del envase de la sustancia activa ha sido evaluada por EDQM.

Estabilidad

El período de recontrol está incluido en el CEP. Los estudios de estabilidad de la sustancia activa han sido evaluados por EDQM.

2.2 MEDICAMENTO

Descripción

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Dosis: 600 mg

Aspecto: comprimido de color blanco a blanquecino, ovalado, biconvexo, de 22,7 mm de longitud, 10,2 mm de ancho y 8,1 mm de grosor, grabado con '600' en un lado.

Composición cualitativa:

QUETIAPINA FUMARATO

COPOLIMERO AC METACRILICO Y ACRILATO ETILO (1:1)

LACTOSA

MALTOSA

TALCO

ESTEARATO DE MAGNESIO

Recubrimiento:

COPOLIMERO AC METACRILICO Y ACRILATO ETILO (1:1)

CITRATO DE TRIETILO

Envase: blísteres blancos opacos de PVC/PCTFE-lámina de aluminio.

Desarrollo farmacéutico

El desarrollo del medicamento se describe adecuadamente.

La elección de los excipientes está justificada y sus funciones se describen correctamente.

Se identifican las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica y su estrategia de control queda justificada.

La información presentada avala el método de disolución propuesto como control de calidad.

Fabricación

El proceso de fabricación se describe suficientemente. Los controles en proceso son adecuados considerando la naturaleza del medicamento y el método de fabricación. El tamaño del lote industrial queda definido.

El expediente incluye suficientes datos de validación del proceso de fabricación a la escala de producción propuesta.

Excipientes

Los excipientes utilizados son conocidos y de la calidad apropiada.

El excipiente lactosa es de origen animal. Se presentan certificados que avalan el cumplimiento de la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios (EMA/410/01).

Especificación del medicamento, procedimientos analíticos y análisis de lotes

Las especificaciones del medicamento se consideran apropiadas para controlar su calidad. La descripción y validación de los métodos analíticos es adecuada. Se remiten resultados de análisis de lotes que confirman que el medicamento cumple con las especificaciones propuestas.

Sistema envase/cierre

El medicamento se envasa en blísteres blancos opacos de PVC/PCTFE-lámina de aluminio. La elección del envase se justifica de acuerdo a la naturaleza del medicamento. Se confirma el cumplimiento de todos los requisitos y/o normativas de aplicación.

Estabilidad

Los estudios de estabilidad se realizan de acuerdo con las directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo se consideran adecuados. El material del envase es el propuesto para la comercialización. El período de validez y las condiciones de almacenamiento están justificados.

Período de validez: 3 años

Condiciones de almacenamiento: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

3. Datos no Clínicos

3.1. Evaluación crítica del expediente no clínico

Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de la quetiapina son conocidas. Como quetiapina es una sustancia activa ampliamente utilizada y conocida, el solicitante no ha conducido estudios adicionales. En su lugar, ha presentado una descripción general de la parte no clínica basada en una revisión adecuada de la bibliografía publicada.

3.2. Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

La aprobación del producto no modificará la cantidad total de quetiapina liberada en el medio ambiente. Por lo tanto, no se considera necesario realizar estudios de ERA adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

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 “*Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms*” (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1), el solicitante ha realizado estudios de bioequivalencia con la dosis 200 mg/ 50 mg/ 400 mg.

El solicitante debe demostrar equivalencia en ayunas y con comida, en estado estacionario no sería necesario ya que no se acumula. Además por ser una forma farmacéutica monoparticular se debe presentar un estudio en dosis única con cada dosis, salvo que se realice un diseño de “bracketing” donde se investigan los extremos. Desviaciones de esta norma es posible en caso de problemas de tolerabilidad o seguridad.

4.2. Exención

Se solicita sólo una dosis, pero la autorización del producto solicitado requiere de estudios con otras dosis por lo que se investiga la exención de estudios clave para su autorización y los perfiles de disolución entre el producto solicitado y las otras dosis con las que se han realizado estudios.

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 50 y 200 mg es extrapolable a la dosis de 600 mg, ya que se trata de comprimido de liberación prolongada con idéntica composición cualitativa y composición cuantitativa proporcional, fabricadas 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.

4.3. Estudios Clínicos

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

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

Estudio 1537: Estudio de dosis única (50 mg) en ayunas con voluntarios sanos. No concluyó Bioequivalencia.

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

Estudio 1667: Estudios de dosis múltiple (400 mg) en ayunas en voluntarios sanos (titulan).

Estudio 17-vin-0824: Estudios de dosis múltiple (600 mg) en ayunas en pacientes.

4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

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

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.

4.3.1.1. Diseño del estudio

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

4.3.1.2. 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%.

4.3.1.3. Formulación de referencia

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

4.3.1.4. Número de voluntarios

Se incluyeron 44 sujetos (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 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.

4.3.1.5. Periodo de lavado

7días.

4.3.1.6. Semivida

6h.

4.3.1.7. 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).

4.3.1.8. Análisis farmacocinético

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

4.3.1.9. 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:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test / Ref	Confidence Intervals	CV%
AUC _(0-t) (ng.h/mL)	100.39	95.16 - 105.91	12.67
C _{max} (ng/mL)	97.00	86.68 - 108.55	26.97

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 T_{max}.

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means (±SD)	
	Test Product ¹	Reference Product ²
AUC _(0-t) (ng.h/mL)	2347.46 (958.07)	2375.06 (1062.94)
AUC _(0-∞) (ng.h/mL)	2348.17 (966.30)*	2450.29 (1043.87)*
C _{max} (ng/mL)	240.18 (84.03)	261.82 (124.58)
T _{max} ³ (h)	5.53 (4.00 - 14.00)	6.00 (2.00 - 14.00)

4.3.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

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

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, 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.

4.3.2.2. Diseño del estudio

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

4.3.2.3. 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%.

4.3.2.4. 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 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.

4.3.2.6. 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:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test / Ref	Confidence Intervals	CV%
AUC _(0-t) (ng.h/mL)	101.76	94.91 - 109.11	16.09
C _{max} (ng/mL)	91.66	81.58 - 102.99	27.24

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 T_{max}.

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means (±SD)	
	Test Product ¹	Reference Product ²
AUC _(0-t) (ng.h/mL)	2613.37 (1249.19)	2527.59 (1254.98)
AUC _(0-∞) (ng.h/mL)	2690.57 (1274.78)	2633.56 (1292.93)
C _{max} (ng/mL)	171.04 (75.86)	190.59 (118.20)
T _{max} ³ (h)	10.00 (3.00 - 16.00)	6.75 (2.00 - 16.00)

4.3.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio 1537: Estudio de dosis única (50 mg) en ayunas con voluntarios sanos.

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, 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.

4.3.3.2. Diseño del estudio

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

4.3.3.3. 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%.

Página 8 de 15

MINISTERIO DE SANIDAD

Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

4.3.3.4. Formulación de referencia

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

4.3.3.5. 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.

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

4.3.3.6. Periodo de lavado

7días.

4.3.3.7. Semivida

6h.

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:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test / Ref	90% Confidence Interval	CV%
$AUC_{(0-t)}$ (ng.h/mL)	97.89	90.55 - 105.83	20.04
C_{max} (ng/mL)	89.26	80.32 - 99.19	27.35

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} .

Debido a la finalización prematura tras la primera fase de un estudio diseñado en dos fases, el solicitante ha presentado un estudio adicional (estudio 1701).

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means ($\pm$ SD)	
	Test Product ¹	Reference Product ²
AUC _(0-t) (ng.h/mL)	593.07 (49.93)	594.97 (44.28)
AUC _(0-∞) (ng.h/mL)	598.72 (47.60)	610.74 (43.86)
C _{max} (ng/mL)	39.41 (49.21)	43.35 (44.90)
T _{max} ³ (h)	5.00 (1.00 - 18.00)	6.00 (1.00 - 12.00)

4.3.4. Código del Estudio de Bioequivalencia

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

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, 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.

4.3.4.2. Diseño del estudio

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

4.3.4.3. 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%.

4.3.4.4. Formulación de referencia

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

4.3.4.5. 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.

4.3.4.6. Periodo de lavado

7 días.

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).

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

4.3.4.9. 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:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test ¹ / Ref ²	90% Confidence Intervals	CV%
AUC _t	94.67	88.85 - 100.87	17.16
C _{max}	98.42	89.16 - 108.64	27.01

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}.

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means (±SD)	
	Test Product ¹	Reference Product ²
AUC _t (ng.h/mL)	698.70 (±339.79)	713.80 (±293.34)
AUC _∞ (ng.h/mL)	732.26 (±347.62)	742.15 (±298.78)
C _{max} (ng/mL)	52.79 (±24.50)	52.27 (±22.73)
T _{max} ³ (h)	5.00 (1.00 – 14.02)	7.00 (2.00 – 10.07)

4.3.5. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio1667: Estudios de dosis múltiple (400 mg) en ayunas en voluntarios sanos (titulan).

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 múltiple en ayunas, con 240 mL de agua.

	Dose Titration Phase			Treatment Phase												Dose Reduction Phase	
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14	Day 15	Day 16	Day 17
Seroquel Prolong [®] 150 mg Prolonged Release Tablets (AstraZeneca)	X																
Seroquel Prolong [®] 200 mg Prolonged Release Tablets (AstraZeneca)		X															X
Seroquel Prolong [®] 300 mg Prolonged Release Tablets (AstraZeneca)			X													X	
Study Drug (Treatment 1)				X	X	X	X	X	X								
Study Drug (Treatment 2)										X	X	X	X	X	X		

4.3.5.3. 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%.

4.3.5.4. Formulación de referencia

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

4.3.5.5. 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.

4.3.5.6. Periodo de lavado

No aplica

4.3.5.7. Semivida

6h.

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:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test / Ref	90% Confidence Intervals	CV%
AUC_{tau}^1	100.01	95.98 - 104.21	11.77
C_{max}	98.42	91.48 - 105.89	21.09
C_{min}^1	94.98	86.32 - 104.49	27.75

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.

Pharmacokinetic parameter	Arithmetic Means ($\pm$ SD)	
	Test product	Reference product
AUC_t (ng.h/mL)	N/A	N/A
AUC_{∞} (ng.h/mL)	N/A	N/A
AUC_{tau}^2 (ng.h/mL)	7161.18 ($\pm$ 3687.10)	7184.27 ($\pm$ 3304.29)
C_{max} (ng/mL)	595.61 ($\pm$ 345.98)	597.06 ($\pm$ 253.67)
C_{min}^2 (ng/mL)	119.47 ($\pm$ 84.24)	124.22 ($\pm$ 80.67)
T_{max}^1 (h)	6.50 (3.50 – 12.00)	5.50 (2.00 – 12.00)

4.3.6. Código del Estudio de Bioequivalencia

Estudio 17-vin-0824: Estudio abierto, multicéntrico, de dosis múltiple (600 mg) en pacientes.

4.3.6.1. Centro clínico y analítico

Centro analítico: Kanoria Hospital and Research Centre. Ground Floor, Head of department Chamber, Airport-Gandhinagar Highway, Village; Bhat, Dis: Gandhinagar – 382428, North Gujara, India.

Centro analítico: Veeda Clinical Research Pvt Ltd. Rev. Sur.No.12/1, Insignia, Corporate House.

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.

4.3.6.2. Diseño del estudio

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

4.3.6.3. Formulación del test

Quetiapina 600 mg comprimidos de liberación prolongada en la forma farmacéutica (Pharmathen International S.A, Grecia). Número de lote: 1701732. Tamaño del lote: 140.000. Caducidad: 09/2018. Contenido: 99.6%.

4.3.6.4. Formulación de referencia

Seroquel XR (Quetiapina comprimidos de liberación prolongada) 200 mg (AstraZeneca GmbH, Germany). Número de lote: U737A. Caducidad: 01/2020. Contenido: 102.6%.

**Se administraron 3 comprimidos de Seroquel XR 200 mg.*

4.3.6.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 52 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años. Fueron tratados 52 sujetos, 47 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.

4.3.6.6. Periodo de lavado

6 días.

4.3.6.7. Semivida

7-12 .

4.3.6.8. 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).

4.3.6.9. Análisis farmacocinético

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

4.3.6.10. 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
$C_{\max}$	112.88	104.26-122.21%
AUC_{0-t}	104.92	99.61-110.52%

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 $T_{\max}$.

Con todos los pacientes:

N= 47	Test	Referencia
$C_{\max}$ (ng/mL)	1346.059	1171.396
$AUC_{0-\infty}$ (ng h/mL)	14003.352	13602.126
$t_{\max}$ (h) mediana	6.000	4.500

Excluyendo pacientes:

N= 47	Test	Referencia
$C_{\max}$ (ng/mL)	1341.538	1162.651
$AUC_{0-\infty}$ (ng h/mL)	13833.630	13316.819
$t_{\max}$ (h) mediana	6.000	4.500

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 y la dosis solicitada. Se elimina una indicación que no es de aplicación a la dosis solicitada (dosis híbrida de 600 mg).

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La calidad, eficacia y seguridad del medicamento Quetiapina Biodemada 600 mg comprimidos de liberación prolongada, están suficientemente demostradas. El medicamento Quetiapina Biodemada 600 mg comprimidos de liberación prolongada han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.