



# Informe Público de Evaluación

## ATOMOXETINA CINFA 80 MG CASULAS DURAS

*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>

ATOMOXETINA CINFA 80 MG CASULAS DURAS

### Principio Activo

ATOMOXETINA, ATOMOXETINA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS CINFA, S.A.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

21/04/2017

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

## 1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Atomoxetina Cinfa 10, 18, 25, 40, 60, 80 y 100 mg cápsulas duras, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Atomoxetina Cinfa 10, 18, 25, 40, 60, 80 y 100 mg cápsulas duras tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (atomoxetina, en forma de atomoxetina hidrocloreuro) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Strattera que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de atomoxetina, en forma de atomoxetina hidrocloreuro, se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Atomoxetina Cinfa 10, 18, 25, 40, 60, 80 y 100 mg cápsulas duras 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 Atomoxetina Cinfa 10, 18, 25, 40, 60, 80 y 100 mg cápsulas duras 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

ATOMOXETINA CINFA 80 MG CAPSULAS DURAS contiene como principio activo ATOMOXETINA, en forma de ATOMOXETINA HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA.

### 2.1. Sustancia Activa

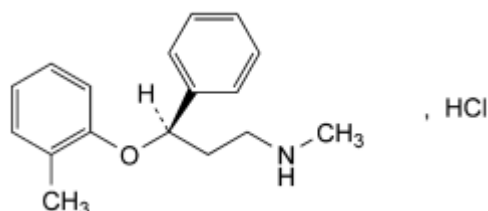
ATOMOXETINA, en forma de ATOMOXETINA HIDROCLORURO

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP.

#### - Nomenclatura

**INN:** Atomoxetine hydrochloride  
**Nombre químico:** (3R)-N-Methyl-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropan-1-amine hydrochloride

**Estructura:**



**Fórmula molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClNO  
**Masa molecular:** 291.8  
**CAS No:** [82248-59-7]

La sustancia activa, ATOMOXETINA, en forma de ATOMOXETINA HIDROCLORURO, sí presenta monografía en Ph.Eur.

Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

#### - Propiedades generales

ATOMOXETINA, en forma de ATOMOXETINA HIDROCLORURO es un polvo blanco o casi blanco, bastante soluble en agua, soluble en etanol anhidro y prácticamente insoluble en heptano.

#### - Fabricación

La información sobre el proceso de fabricación de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

#### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. La información sobre los métodos analíticos y la validación forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

#### - Envase /cierre

La información sobre el envase/cierre de la sustancia activa forma parte de la documentación evaluada por EDQM.

### - 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: cápsula dura, con una tapa de color marrón opaco y un cuerpo blanco opaco, con un diámetro aproximado de 18 mm y tiene impresa en tinta negra la leyenda 80+y 80g+

La composición cualitativa es:

ATOMOXETINA HIDROCLORURO  
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA  
DIMETICONA  
CAPSULAS DE GELATINA DURA  
GELATINA  
LAURILSULFATO DE SODIO  
DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171)  
OXIDO DE HIERRO ROJO (E7016)  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172, CI=77492)  
AGUA PURIFICADA  
TINTA DE IMPRESION NEGRA

Las CÁPSULAS DURAS se acondicionan en blíster de PA/ALL/PVC- Aluminum foil (Alu-Alu) y blíster de PVC/PE/PCTFE-Aluminum foil.

### - 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 compromiso de validar con lotes industriales 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

Uso de excipientes especiales: -

Excipientes de declaración obligatoria: -

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur.

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 blíster de PA/ALL/PVC- Aluminum foil (Alu-Alu) y blíster de PVC/PE/PCTFE-Aluminum foil. 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 - PVC/PE/PCTFE-Aluminum foil - 7 hard capsules in blisters

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PE/PCTFE-Aluminum foil - 14 hard capsules in blisters

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PE/PCTFE-Aluminum foil - 28 hard capsules in blisters

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PVC/PE/PCTFE-Aluminum foil - 56 hard capsules in blisters

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PA/ALL/PVC- Aluminum foil (Alu-Alu) - 7 hard capsules in blisters

Val. Propuesta: 36 meses

Val. Abrir: N/A

Val. Rec.: N/A

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PA/ALL/PVC- Aluminum foil (Alu-Alu) - 14 hard capsules in blisters  
Val. Propuesta: 36 meses  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PA/ALL/PVC- Aluminum foil (Alu-Alu) - 28 hard capsules in blisters  
Val. Propuesta: 36 meses  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

Blister - PA/ALL/PVC- Aluminum foil (Alu-Alu) - 56 hard capsules in blisters  
Val. Propuesta: 36 meses  
Val. Abrir: N/A  
Val. Rec.: N/A  
Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

### 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura que contiene el principio activo, atomoxetina, en la misma forma de hidrocloreuro que el medicamento de referencia Strattera. 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 inmediata y según la guía europea <sup>6</sup>Guideline on the investigation of bioequivalence+ (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*), el solicitante ha realizado un estudio de bioequivalencia con la dosis de 60 mg como se recomienda en la guía de la FDA y por tratarse de una molécula con farmacocinética lineal y altamente soluble.

#### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 60 mg es al resto de las dosis, ya que se trata de cápsulas duras 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

##### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

14-VIN-242

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Veeda Clinical Research Pvt., Ltd., Shivalik Plaza, Near I.I.M., Ambawadi, Ahmedabad-380 015, India

Centro analítico: Veeda Clinical Research Pvt., Ltd., Shivalik Plaza, Near I.I.M., Ambawadi, Ahmedabad-380 015, 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 tres tratamientos, seis secuencias y tres periodos, de dosis única en ayunas con 200 mL de agua.

#### 4.3.1.3. Formulación del test

Atomoxetina 60 mg cápsulas duras (Pharmaten, Grecia). Número de lote: 1403718. Tamaño del lote: 100.000. Caducidad: 10/2015. Contenido: 100.1%.

#### 4.3.1.4. Formulación de referencia

Atrattera 60 mg cápsulas duras (Elly Lilly, Alemania). Número de lote: C338347. Caducidad: 10/2016. Contenido: 98.3%.

#### 4.3.1.5. Número de voluntarios

Se incluyeron 72 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 72 sujetos, 66 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Tres sujetos no se personaron al inicio del periodo 2, dos fueron retirados por efectos adversos en el periodo I y otro 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

13 días.

#### 4.3.1.7. Semivida

4 h.

#### 4.3.1.8. Método analítico

Para la determinación de atomoxetina 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
$C_{max}$	105.13	98.95-111.69
AUC <sub>0-t</sub>	101.41	98.57-104.34

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 atomoxetina, en forma de atomoxetina hidrocloreuro, están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El diseño y la ejecución del estudio de bioequivalencia presentado se considera adecuado y los resultados del estudio 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 atomoxetina, en forma de atomoxetina hidrocloreuro, están suficientemente demostradas. Los medicamentos Atomoxetina Cinfa 10, 18, 25, 40, 60, 80 y 100 mg cápsulas duras han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.