

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Attoxem 10 mg tvrde kapsule
Attoxem 18 mg tvrde kapsule
Attoxem 25 mg tvrde kapsule
Attoxem 40 mg tvrde kapsule
Attoxem 60 mg tvrde kapsule
Attoxem 80 mg tvrde kapsule
Attoxem 100 mg tvrde kapsule

(atomoksetin)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Attoxem ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Attoxem.

Detaljne upute o primjeni lijeka Attoxem, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Attoxem i za što se koristi?

Attoxem je generički lijek. To znači da je lijek Attoxem esencijalno sličan referentnom lijeku *Strattera 60 mg hard capsules* koji je već odobren u Europskoj uniji. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Attoxem sadrži djelatnu tvar atomoksetin i koristi se za liječenje poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD – engl. *attention-deficit and hyperactivity disorder*).

Koristi se u djece starije od šest godina, u adolescenata i u odraslih.

Koristi se samo kao dio cjelokupnog liječenja bolesti, što također zahtijeva tretmane koji ne uključuju lijekove, poput savjetovanja i bihevioralne terapije.

Ne koristi se kao lijek za liječenje ADHD-a u djece mlađe od 6 godina jer se ne zna je li lijek učinkovit i siguran u ovoj populaciji.

U odraslih se ovaj lijek koristi za liječenje ADHD-a kada su simptomi vrlo problematični i utječu na bolesnikov rad ili društveni život i ukoliko je kao dijete imao simptome ove bolesti.

Kako djeluje Attoxem?

Ovaj lijek povećava količinu noradrenalina u mozgu. Noradrenalin je tvar koju proizvodi tijelo. On povećava pažnju i smanjuje impulzivnost i hiperaktivnost u bolesnika s ADHD-om. Ovaj je lijek propisan kao pomoć u kontroli simptoma ADHD-a. Ovaj lijek nije stimulans i stoga ne izaziva ovisnost.

Možda će proći nekoliko tjedana od početka primjene lijeka kada će bolesnik primijetiti da su se simptomi u potpunosti poboljšali.

Kako se primjenjuje Attoxem?

Attoxem tvrde kapsule potrebno je progutati cijele, s hranom ili bez nje.

Kapsule se ne smiju otvarati i sadržaj unutar kapsula ne smije se uklanjati i uzimati na bilo koji drugi način.

Uzimanje lijeka svaki dan u isto vrijeme bolesniku može pomoći da ne zaboravi uzeti lijek.

Liječnik će odrediti početnu dozu za svakog bolesnika.

Za primjenu lijeka u djece (6 godina ili starija) ili adolescenta liječnik će početnu dozu izračunati prema tjelesnoj težini bolesnika.

Maksimalna dnevna doza koju će liječnik propisati za liječenje djece (6 godina ili starija) ili adolescenta je 100 mg.

Kod odraslih bolesnika liječenje se uobičajeno započinje primjenjivanjem ukupne dnevne doze od 40 mg tijekom najmanje 7 dana. Liječnik nakon 7 dana može odlučiti povećati dozu na uobičajenu dozu održavanja od 80 mg-100 mg dnevno.

Maksimalna dnevna doza koju će liječnik propisati za liječenje odraslih osoba je 100 mg.

Lijek Attoxem ne treba doživotno uzimati. Ako bolesnik uzima lijek Attoxem duže od godinu dana, liječnik će razmotriti napredak liječenja kako bi utvrdio je li je lijek bolesniku i dalje potreban.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Attoxem?

Budući da je Attoxem generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ispitivanje bioekvivalencije, između ispitivanog lijeka u jačini od 60 mg i referentnog lijeka *Strattera 60 mg hard capsules, Njemačka*.

Koje su moguće nuspojave lijeka Attoxem?

Budući da je Attoxem generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Attoxem može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Attoxem odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Attoxem odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Strattera 60 mg hard capsules*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Attoxem veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Attoxem?

Kako bi se osiguralo da se Attoxem koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za lijek Attoxem, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Attoxem

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Attoxem 10 mg tvrde kapsule, Attoxem 18 mg tvrde kapsule, Attoxem 25 mg tvrde kapsule, Attoxem 40 mg tvrde kapsule, Attoxem 60 mg tvrde kapsule, Attoxem 80 mg tvrde kapsule i Attoxem 100 mg tvrde kapsule u promet u Republici Hrvatskoj dano je 04. svibnja 2021. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Attoxem, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj sažetak je zadnji put revidiran u lipnju 2021.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Attoxem 10 mg tvrde kapsule
Attoxem 18 mg tvrde kapsule
Attoxem 25 mg tvrde kapsule
Attoxem 40 mg tvrde kapsule
Attoxem 60 mg tvrde kapsule
Attoxem 80 mg tvrde kapsule
Attoxem 100 mg tvrde kapsule

(atomoksetin)

Datum: Lipanj 2021.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Attoxem 10 mg tvrde kapsule, Attoxem 18 mg tvrde kapsule, Attoxem 25 mg tvrde kapsule, Attoxem 40 mg tvrde kapsule, Attoxem 60 mg tvrde kapsule, Attoxem 80 mg tvrde kapsule i Attoxem 100 mg tvrde kapsule, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., RH, dana 04. svibnja 2021. godine.

Lijek Attoxem je indiciran za liječenje poremećaja pozornosti/hiperaktivnosti (*engl. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD*) u djece dobi od 6 godina i više, u adolescenata te u odraslih kao dio sveobuhvatnog programa liječenja.

Liječenje mora započeti stručnjak za liječenje ADHD-a, poput pedijatra, dječjeg/adolescentnog psihijatra ili psihijatra. Dijagnoza se treba postaviti prema trenutnim DSM (*engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Američka psihijatrijska udruga*) kriterijima ili MKB smjernicama.

U odraslih osoba treba potvrditi prisutnost simptoma ADHD-a koji su postojali u djetinjstvu, odnosno poželjna je potvrda treće strane te se liječenje lijekom Attoxem ne smije započeti bez pouzdane provjere simptoma ADHD-a tokom djetinjstva. Dijagnoza se ne može postaviti samo na prisutnosti jednog ili više simptoma ADHD-a. Na temelju kliničke prosudbe, bolesnici bi trebali imati ADHD barem umjerene ozbiljnosti kako je naznačeno s barem umjerenim funkcionalnim oštećenjem u dva ili više okruženja (na primjer, socijalno, akademsko i/ili profesionalno funkcioniranje), što utječe na nekoliko aspekata života pojedinca.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Attoxem 10 mg tvrde kapsule, Attoxem 18 mg tvrde kapsule, Attoxem 25 mg tvrde kapsule, Attoxem 40 mg tvrde kapsule, Attoxem 60 mg tvrde kapsule, Attoxem 80 mg tvrde kapsule i Attoxem 100 mg tvrde kapsule u promet dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka *Strattera 60 mg hard capsules*, nositelja odobrenja *Eli Lilly*, koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 2006. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Attoxem 10 mg tvrda kapsula sadrži 10 mg atomoksetina u obliku atomoksetinklorida.
Jedna Attoxem 18 mg tvrda kapsula sadrži 18 mg atomoksetina u obliku atomoksetinklorida.
Jedna Attoxem 25 mg tvrda kapsula sadrži 25 mg atomoksetina u obliku atomoksetinklorida.
Jedna Attoxem 40 mg tvrda kapsula sadrži 40 mg atomoksetina u obliku atomoksetinklorida.
Jedna Attoxem 60 mg tvrda kapsula sadrži 60 mg atomoksetina u obliku atomoksetinklorida.
Jedna Attoxem 80 mg tvrda kapsula sadrži 80 mg atomoksetina u obliku atomoksetinklorida.
Jedna Attoxem 100 mg tvrda kapsula sadrži 100 mg atomoksetina u obliku atomoksetinklorida.

Attoxem tvrde kapsule dostupne su u PVC/PE/PCTFE-aluminijskim blisterima ili PA/AL/PVC- aluminijskim blisterima, u kutiji.

Kutija sadrži 7 (Attoxem 10 mg i Attoxem 18 mg), odnosno 28 (Attoxem 25 mg, Attoxem 40 mg, Attoxem 60 mg, Attoxem 80 mg i Attoxem 100 mg) tvrdih kapsula.

Pomoćne tvari u kapsuli svih jačina su prethodno geliran kukuruzni škrob, bezvodni koloidni silicijev dioksid i dimetikon (350).

Pomoćne tvari u ovojnici kapsule se razlikuju između različitih jačina.

Ovojnica Attoxem 10 mg tvrde kapsule sadrži želatinu, natrijev lauril sulfat (E487), titanijev dioksid (E171) i pročišćenu vodu.

Ovojnica Attoxem 18 mg tvrde kapsule sadrži želatinu, natrijev lauril sulfat (E487), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i pročišćenu vodu.

Ovojnica Attoxem 25 mg tvrde kapsule sadrži želatinu, natrijev lauril sulfat (E487), titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132) i pročišćenu vodu.

Ovojnica Attoxem 40 mg tvrde kapsule sadrži želatinu, natrijev lauril sulfat (E487), titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132) i pročišćenu vodu.

Ovojnica Attoxem 60 mg tvrde kapsule sadrži želatinu, natrijev lauril sulfat (E487), titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132), žuti željezov oksid (E172) i pročišćenu vodu.

Ovojnica Attoxem 80 mg tvrde kapsule sadrži želatinu, natrijev lauril sulfat (E487), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172) i pročišćenu vodu.

Ovojnica Attoxem 100 mg tvrde kapsule sadrži želatinu, natrijev lauril sulfat (E487), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172) i pročišćenu vodu.

Kapsule imaju i oznake jačine otisnute crnom tintom na svojoj površini, a tinta za označavanje kapsula sadrži Shellac Glaze-45% (20% esterificiran) u etanolu, crni željezov oksid (E172) i propilen glikol.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar atomoksetinklorid opisana je u Europskoj farmakopeji.

Atomoksetinklorid je bijeli do gotovo bijeli prašak umjereno topljiv u vodi, topljiv u bezvodnom etanolu i gotovo netopljiv u heptanu.

Za djelatnu tvar atomoksetinklorid korištena je procedura Ph. Eur. Ovjernicom. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Prijavljena su dva proizvođača djelatne tvari, a oba posjeduju Ovjernice Ph. Eur. za atomoksetinklorid.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Dostavljeni su odvojeni zahtjevi kakvoće za atomoksetinklorid svakog proizvođača djelatne tvari. Zahtjevi su u skladu s Ph.Eur monografijom za atomoksetinklorid i međusobno se razlikuju u zahtjevima za ispitivanje ostalih otapala u skladu s priloženim Ovjernicama proizvođača djelatne tvari. Proizvođač lijeka dostavio je odgovarajuće podatke o zahtjevu kakvoće i metodama analize kojima provjerava kakvoću djelatne tvari. Priloženi su rezultati i certifikati analize proizvođača lijeka za nekoliko serija atomoksetinklorida od oba proizvođača djelatne tvari. Svi dostavljeni rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari jedan odobreni proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 4 godina, dok je drugi proizvođač djelatne tvari dostavio rezultate ispitivanja stabilnosti prema kojima je odobren period retestiranja od 5 godina.

II.3 Lijek

Attoxem 10 mg tvrde kapsule

Bijeli prah u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 3 (duljina $15,7 \pm 0,4$ mm), neprozirne bijele kape s oznakom „10“ u crnoj boji i neprozirnog bijelog tijela s oznakom „mg“ u crnoj boji.

Attoxem 18 mg tvrde kapsule

Bijeli prah u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 3 (duljina $15,7 \pm 0,4$ mm), neprozirne žute kape s oznakom „18“ u crnoj boji i neprozirnog bijelog tijela s oznakom „mg“ u crnoj boji.

Attoxem 25 mg tvrde kapsule

Bijeli prah u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 3 (duljina $15,7 \pm 0,4$ mm), neprozirne plave kape s oznakom „25“ u crnoj boji i neprozirnog bijelog tijela s oznakom „mg“ u crnoj boji.

Attoxem 40 mg tvrde kapsule

Bijeli prah u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 3 (duljina $15,7 \pm 0,4$ mm), neprozirne plave kape s oznakom „40“ u crnoj boji i neprozirnog plavog tijela s oznakom „mg“ u crnoj boji.

Attoxem 60 mg tvrde kapsule

Bijeli prah u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 2 (duljina $17,6 \pm 0,4$ mm), neprozirne plave kape s oznakom „60“ u crnoj boji i neprozirnog žutog tijela s oznakom „mg“ u crnoj boji.

Attoxem 80 mg tvrde kapsule

Bijeli prah u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 2 (duljina $17,6 \pm 0,4$ mm), neprozirne smeđe kape s oznakom „80“ u crnoj boji i neprozirnog bijelog tijela s oznakom „mg“ u crnoj boji.

Attoxem 100 mg tvrde kapsule

Bijeli prah u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 1 (duljina $19,1 \pm 0,4$ mm), neprozirne smeđe kape s oznakom „100“ u crnoj boji i neprozirnog smeđeg tijela s oznakom „mg“ u crnoj boji.

Razvoj lijeka temeljen je na karakteristikama referentnog lijeka i odgovarajuće je opisan. Podnositelj zahtjeva je odgovarajuće obrazložio mogući utjecaj funkcionalnih karakteristika pojedinih pomoćnih tvari u lijeku. Navedena je uloga svih pomoćnih tvari korištenih u proizvodnji lijeka i priloženo je sažeto obrazloženje izbora za svaku korištenu pomoćnu tvar. Sastav svih jačina je proporcionalan u pogledu djelatne i pomoćnih tvari.

Priloženi su odgovarajući podaci o razvoju farmaceutskog oblika, diskriminativnosti metode za oslobađanje djelatne tvari i podaci koji utemeljuju zahtjev za oslobađanje djelatne tvari. Proizvodni postupak je standardni postupak miješanja djelatne i pomoćnih tvari (suha granulacija) te punjenja smjese u kapsule. Postupak je zadovoljavajuće opisan. Predloženi parametri procesne kontrole te njihove granice prihvatljivosti su odgovarajuće.

Proizvodni postupak Attoxem kapsula je validiran na najmanjoj proizvodnoj veličini smjese odnosno kapsulama svake jačine, a proizvođač je potvrdio da će validacija proizvodnog postupka za najveće predložene veličine serija svih jačina lijeka biti provedena prije njihovog stavljanja na tržište, ukoliko takve serije budu proizvedene.

Priloženi su podaci o ispitivanju sličnosti između svih jačina testnog i referentnog lijeka u pogledu fizikalno-kemijskih parametara: izgled, srednja masa/ujednačenost mase, gubitak sušenjem, raspadljivost, sadržaj i onečišćenja. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja, zaključeno je da su testni i referentni lijek slični u pogledu svih ispitivanih parametara. Priloženi su i odgovarajući kromatogrami za sadržaj i onečišćenja testnog i referentnog lijeka svih jačina.

Također je provedeno usporedno ispitivanje profila oslobađanja testnog i referentnog lijeka svih jačina uključujući i BE serije, korištenjem QC metode odgovarajuće opisane u dostavljenoj dokumentaciji.

Svi rezultati oslobađanja i testnog i referentnog lijeka bili su veći od 85% nakon 15 minuta. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja potvrđena je sličnost između testnog i referentnog lijeka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti. Zahtjevi kakvoće obuhvaćaju parametre potrebne za rutinsko ispitivanje za navedeni farmaceutski oblik. Granice ispitivanja iste su za puštanje i u roku valjanosti lijeka za sve parametre osim granice za gubitak sušenjem, što je odgovarajuće obrazloženo.

Metode ispitivanja odgovarajuće su opisane i validirane.

Dostavljeni rezultati analize za sve serije svake jačine lijeka ispitane prema zahtjevu kakvoće u skladu su sa postavljenim zahtjevom.

Ispitivanje stabilnosti je završeno u skladu s priloženim protokolom te je temeljem dostupnih rezultata odobren rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja u oba predložena blistera. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlo.

III. NEKLINIČKI PODACI

Attoxem je generički lijek referentnog lijeka *Strattera 60 mg hard capsules* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji, što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

S obzirom da se na tržištu Republike Hrvatske ne nalazi niti jedan lijek s predmetnom djelatnom tvari – atomoksetinom, dostavljena je procjenu rizika za okoliš u kojoj je predviđena koncentracija djelatne tvari u okolišu (PEC_{sw}) izračunata iz podataka o periodičnoj potrošnji djelatne tvari u Sloveniji. Iako je vidljiv porast potrošnje atomoksetina u državama sa sličnom prevalencijom bolesti, s obzirom da je izračunata predviđena koncentracija u okolišu ispod granice od 0,01 µg/L te da je log KOW vrijednost ispod granice za daljnja PBT ispitivanja, pretpostavlja se kako dolazak ovog lijeka na tržište u RH ne predstavlja poseban rizik za okoliš.

IV. KLINIČKI PODACI

Podnositelj zahtjeva priložio je izvještaj o jednom ispitivanju bioekvivalencije (natašte) s jačinom 60 mg. U navedenom ispitivanju bioekvivalencije uspoređena je bioraspoloživost predmetnog s referentnim lijekom.

Prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**, ispitivanja bioekvivalencije bi se trebala provoditi s najvišom dozom, međutim kako atomoksetin pokazuje linearnu kinetiku u širokom rasponu doza, izbor doze od 60 mg za provođenje ispitivanja bioekvivalencije je prihvatljiv. S obzirom na to da se radi o oralnoj formulaciji s trenutnim oslobađanjem te da se prema tekstu sažetka opisa svojstava referentnog lijeka lijek može uzimati sa i bez hrane, uvjeti natašte su prihvatljivi za provođenje ispitivanja.

Za ostale doze (10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 80 mg i 100 mg) zatraženo je izuzeće od provođenja ispitivanja bioekvivalencije u skladu sa uvjetima propisanim u smjernici “*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **)

Zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiverom*) za jačine od 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 80 mg i 100 mg je osnovan uzimajući u obzir kvalitativni i kvantitativni sastav različitih jačina lijeka, postupak proizvodnje te linearnost kinetike atomoksetina. S

obzirom na linearnost kinetike, no također i zbog sigurnosnih razloga u potpunosti je osnovan odabir jačine od 60 mg za provođenje ispitivanja bioekvivalencije. Rezultati ispitivanja korišteni su za ekstrapolaciju podataka na ostale jačine, u svrhu odobravanja *biowaivera*.

In vitro rezultati ukazuju na sličnost profila oslobađanja između jačine 60 mg i ostalih jačina za koje je zatražen *biowaiver*, s obzirom da se atomoksetin jako brzo oslobađa, >85% nakon 15 minuta. Uvjeti u kojima je provedeno ispitivanje oslobađanja u skladu su sa smjernicom.

Sukladno dostavljenoj dokumentaciji, uvjeti za *biowaiver* zahtjev su ispunjeni i u skladu su sa smjernicom.

1) Ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Attoxem 60 mg tvrde kapsule te referentnog lijeka *Strattera 60 mg hard capsules*

U *open-label*, randomiziranom, komparativnom, križnom ispitivanju bioraspoloživosti jednokratne doze u uvjetima natašte sudjelovalo je 72 ispitanika. *Wash-out* period bio je 13 dana.

Uzorci krvi uzimani su prema protokolu doziranja lijeka. Prikupljeno je 21 uzoraka u svakom periodu doziranja. U uzorcima plazme određivana je koncentracija atomoksetina.

Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri, netransformirani podaci (n=66); aritmetička sredina ± SD, t_{max} median, raspon):

Tretman	AUC₀₋₇₂ [ng/ml/h]	AUC_{0-∞} [ng/ml/h]	C_{max} [ng/ml]	t_{max} [h]
Ispitivani lijek	3969.724 ± 4588.6347	4145.679 ± 5060.2680	499.208 ± 164.5248	1.000 (0.50 - 8.00)
Referentni lijek	3814.699 ± 4124.4661	4011.849 ± 4678.3240	473.034 ± 153.2191	1.000 (0.50 - 8.00)
*Omjer (90% CI)	101,41% (98,57% – 104,34%)	101,33% 98,53 - 104,21%	105,13% (98,95% – 111,69%)	
AUC₀₋₇₂	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC_{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t_{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* In-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} i C_{max} ulazi u predefinirani interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI) te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja djelatne tvari iz gotovog lijeka za ispitivani lijek te referentni lijek (bioserije) te ostale jačine lijeka 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 80 mg i 100 mg s pripadajućim jačinama referentnog lijeka, no različitih serija te s različitih tržišta.

U podacima o ispitivanjima usporednih profila oslobađanja djelatne tvari iz ispitivanog i referentnog lijeka navedeni su uvjeti u kojima je provedeno ispitivanje (medij, volumen medija, aparatura, brzina vrtnje itd.), koji u skladu sa smjernicom, odnosno isti i prilikom provođenja *dissolution* testa u svrhu *biowaivera*.

Svi rezultati pokazuju sličnost profila ispitivanih i referentnih jačina/lijekova s obzirom na brzo oslobađanje atomoksetina - >85% u 15.toj minuti.

Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Attoxem.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedene na dvije „slične“ upute o lijeku koje su prihvaćene u EU.

Procijenjeno je da su rezultati ispitivanja razumljivosti primjenjivi za uputu o lijeku za Attoxem tvrde kapsule.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijekovi Attoxem 10 mg tvrde kapsule, Attoxem 18 mg tvrde kapsule, Attoxem 25 mg tvrde kapsule, Attoxem 40 mg tvrde kapsule, Attoxem 60 mg tvrde kapsule, Attoxem 80 mg tvrde kapsule i Attoxem 100 mg tvrde kapsule odgovarajuće su farmaceutske kakvoće i generički lijekovi referentnog lijeka *Strattera 60 mg hard capsules* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Attoxem 60 mg te tableta referentnog lijeka iste jačine potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Attoxem s referentnim lijekom.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Attoxem 10 mg tvrde kapsule, Attoxem 18 mg tvrde kapsule, Attoxem 25 mg tvrde kapsule, Attoxem 40 mg tvrde kapsule, Attoxem 60 mg tvrde kapsule, Attoxem 80 mg tvrde kapsule i Attoxem 100 mg tvrde kapsule 04. svibnja 2021. godine.