

**Direction de l'Évaluation  
des Médicaments et des Produits Biologiques**

## **Rapport public d'évaluation**

*MIRTAZAPINE NP PHARM 45 mg,  
comprimé orodispersible*

*MIRTAZAPINE*

**Titulaire d'AMM : NP PHARM**

**Date du RAPPE : 12 décembre 2007**

## Information sur la procédure initiale :

<b>Base légale</b>	<i>Générique selon l'Article 10.1 de la directive 2001/83/CE</i>
<b>Principe(s) actif(s)</b>	<i>Mirtazapine</i>
<b>Forme pharmaceutique</b>	<i>comprimé orodispersible</i>
<b>Dosage (s)</b>	<i>45 mg</i>
<b>Demandeur d'AMM :</b>	<i>NP PHARM</i>
<b>Type de procédure</b>	<i>Nationale</i>

## 1. INTRODUCTION

*Le 26 septembre 2007, l'AFSSAPS a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire NP PHARM pour la spécialité MIRTAZAPINE NP PHARM 45 mg, comprimé orodispersible.*

*MIRTAZAPINE NP PHARM 45 mg, comprimé orodispersible est indiqué pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).*

*MIRTAZAPINE NP PHARM 45 mg, comprimé orodispersible est un générique de NORSET 45 mg, comprimé orodispersible commercialisé en France par ORGANON.*

*Le demandeur d'AMM a soumis une étude de bioéquivalence. Les spécialités de référence utilisées dans l'étude de bioéquivalence sont REMERGIL 30 mg, comprimé orodispersible commercialisé par ORGANON GmbH en Allemagne et ZISPIN 30 mg, comprimé pelliculé commercialisé par ORGANON Laboratories Ltd au Royaume-Uni de compositions identiques à celle de la spécialité de référence NORSET 30 mg, comprimé pelliculé commercialisée en France par les laboratoires ORGANON.*

*Aucune nouvelle étude préclinique ou clinique n'a été apportée, ce qui est acceptable pour ce type de demande.*

## 2. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 2.1 Introduction

*MIRTAZAPINE NP PHARM 45 mg, comprimé orodispersible se présente sous forme de comprimé orodispersible contenant 45 mg de Mirtazapine.*

*Les excipients sont Xylitol, mannitol, dioxyde de silice, copolymère basique de méthacrylate de butyle, crospovidone, aspartam (E951), arôme orange, stéarate de magnésium.*

*MIRTAZAPINE NP PHARM 45 mg, comprimé orodispersible est conditionné sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC/Aluminium).*

## 2.2 Mirtazapine

*Mirtazapine n'est pas décrit à la Pharmacopée Européenne et la procédure "ASMF" (Documentation confidentielle sur la substance active) est utilisée.*

*Mirtazapine est pratiquement insoluble dans l'eau.*

*Les spécifications comprennent des tests appropriés pour contrôler la qualité du Mirtazapine. Les limites pour les substances apparentées sont justifiées. Les méthodes analytiques utilisées sont convenablement décrites et validées.*

*Les études de stabilité ont été conduites en conditions ICH (Conférence Internationale d'Harmonisation). Les données présentées sont suffisantes pour confirmer la période de recontrôle.*

## 2.3 Produit fini

*MIRTAZAPINE NP PHARM 45 mg, comprimé orodispersible est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée Européenne en vigueur à l'exception du dioxyde de silice et de l'arôme orange qui eux sont conformes à une monographie interne.*

*Tous les excipients utilisés dans le produit ont été démontrés conformes à la Directive 2003/63/EC et à la note explicative « Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (EMEA/410/01). »*

*Le développement est suffisamment décrit en accord avec les notes explicatives européennes en vigueur.*

*La comparaison du profil de dissolution in-vitro et du profil d'impuretés du produit générique et du produit de référence confirme la similarité entre les deux spécialités.*

*Le procédé de fabrication est suffisamment décrit et les étapes critiques identifiées.*

*Les résultats des études de validation du procédé confirment que le procédé est contrôlé et garantissent la reproductibilité inter lot et la conformité aux spécifications.*

*Les essais réalisés et les spécifications fixées sont appropriés pour contrôler la qualité du produit fini et la sécurité de son utilisation.*

*Les études de stabilité ont été conduites en conditions ICH. Les données présentées confirment la durée de conservation indiquée dans le RCP, 2 ans sans précaution particulière de conservation.*

## 3. DONNEES TOXICOLOGIQUES

*Etant donné que ce produit est un générique et qu'il fait référence à un produit approuvé sur la base d'un dossier complet concernant les études précliniques, de nouvelles données précliniques n'ont pas été soumises et ne sont pas considérées nécessaires.*

## 4. DONNEES CLINIQUES

*Un essai de bioéquivalence réalisé avec le comprimé orodispersible dosé à 30 mg et avec le comprimé pelliculé dosé à 30 mg est versé à l'appui de la présente demande.*

*Bref descriptif de l'étude fournie :*

- L'essai fourni a été réalisé en Octobre-Novembre 2003*
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 3 bras randomisé.*
- Dose unique de 30 mg à jeun (soit un comprimé dosé à 30 mg).*
- Monitoring des concentrations plasmatiques pendant 120 heures et une période de wash-out de 14 jours entre les deux séquences de traitement.*
- 24 volontaires sains ont été inclus, 21 ont fini l'étude et ont été retenus pour l'analyse finale.*

Les produits comparés :

*Produit test :*

*Mirtazapine 30 mg, comprimé orodispersible. Ces comprimés sont issus du lot n° K31820 dont la taille est de 150 000 unités.*

*Produit de référence 1:*

*REMERGIL 30 mg, comprimé orodispersible, commercialisé par ORGANON GmbH en Allemagne et de composition identique à la référence française. Ces comprimés sont issus du lot n° A53831.*

*Produit de référence 2 :*

*ZISPIN 30 mg, comprimé pelliculé, commercialisé par ORGANON Laboratories Ltd au Royaume-Uni et de composition identique à la référence française. Ces comprimés sont issus du lot BN 565169 / 611465.*

Analytique :

*La technique utilisée pour le dosage plasmatique de la Mirtazapine est une LC-MS-MS. Un rapport de validation complet est fourni.*

Les résultats :

*Les résultats de cet essai, qui portent sur les moyennes des  $AUC_{0-t}$  (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des  $AUC_{0-\infty}$  (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des  $C_{max}$  (concentration plasmatique maximale) sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de [0,80 - 1,25].*

Conclusions :

- L'essai fourni établit la bioéquivalence entre la spécialité générique proposée (dosage 45 mg) et respectivement chacun des comparateurs utilisés.*
- Les formules des dosages 30 et 45 mg sont homothétiques ; les conclusions portant sur l'étude réalisée avec le dosage 30 mg peuvent être extrapolées au dosage 45 mg compte-tenu de la linéarité de la cinétique du principe actif dans cette gamme de dosage.*

**5. CONCLUSION**

*La qualité pharmaceutique de MIRTAZAPINE NP PHARM 45 mg, comprimé orodispersible a été démontrée suffisante et reproductible.*

*La bioéquivalence a été démontrée conformément aux exigences européennes.*

*MIRTAZAPINE NP PHARM 45 mg, comprimé orodispersible est générique de NORSET 45 mg, comprimé orodispersible qui est une spécialité connue avec un rapport bénéfice risque favorable.*

*Le RCP est en accord avec celui du produit de référence.*