



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

# Informe Público de Evaluación

## MIRTAZAPINA COMBIX 45 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA 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>

MIRTAZAPINA COMBIX 45 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG

### Principio Activo

MIRTAZAPINA

### Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS COMBIX S.L.U.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

20/01/2025

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA ORAL

### Condiciones de dispensación

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## 1. Introducción

Se solicitan por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Mirtazapina Combix 15 mg y 45 mg comprimidos recubiertos con película, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Mirtazapina Combix 15 mg y 45 mg comprimidos recubiertos con película tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (mirtazapina) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Remeron 15mg comprimidos recubiertos con película, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La calidad, seguridad y eficacia de Mirtazapina Combix 45 mg comprimidos recubiertos con película EFG se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Mirtazapina Combix 15 mg y 45 mg comprimidos recubiertos con película, 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 Mirtazapina Combix 15 mg y 45 mg comprimidos recubiertos con película, 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.

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
TEL: 91 822 50 28  
FAX: 91 822 50 10

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

El medicamento MIRTAZAPINA COMBIX 45 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG, se presenta como COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA y contiene 45 mg de MIRTAZAPINA como sustancia activa. La dosis máxima diaria es 45 mg.

El medicamento se acondiciona en blíster PVC/PVDC-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.

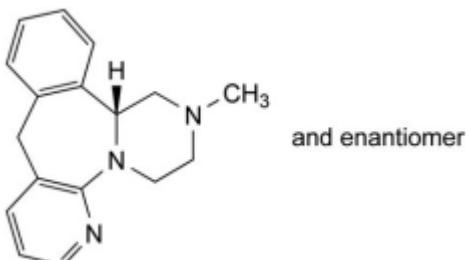
#### Nomenclatura

INN: MIRTAZAPINA

Número CAS: 85650-52-8

#### Estructura

Fórmula estructural:



Masa molecular: 265.36 g/mol

Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>

#### Propiedades generales

Polvo blanco o casi blanco, ligeramente higroscópico a higroscópico. Practicamente insoluble en agua, completamente soluble en etanol anhidro. Esta descrito 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 RECUBIERTO CON PELÍCULA

**Dosis:** 45 mg

**Aspecto:** Los comprimidos son de color blanco o blanquecino, biconvexos, ovales, recubiertos, marcados en una cara con "M7", lisos en la otra y con unas dimensiones aproximadas de 14,1 mm de largo y 7,6 mm de ancho.

#### Composición cualitativa:

MIRTAZAPINA

ALMIDON DE MAIZ

LACTOSA MONOHIDRATO

HIDROXIPROPILCELULOSA

SILICE COLOIDAL ANHIDRA

ESTEARATO DE MAGNESIO

OPADRY BLANCO 03F180011 (HIPROMELOSA 6 MPAS; DIOXIDO DE TITANIO (CI=77891, E-171); MACROGOL)

**Envase:** blister PVC/PVDC-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 Monohidrato es de origen animal. Se presentan datos científicos y/o 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 (EMEA/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 blíster PVC/PVDC-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:** 36 meses

**Condiciones de almacenamiento:** No requiere condiciones especiales de conservación.

## 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, mirtazapina en la misma forma que el medicamento de referencia Remeron. 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 "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 30 mg.

### 4.2. Exención

La evidencia de bioequivalencia obtenida en el estudio con la dosis de 30 mg es extrapolable a las dosis de 15 mg y 45 mg, ya que se trata de comprimido recubierto con película 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 21-VIN-0164:** Estudio en dosis única de 30 mg, ayunas en voluntarios sanos.

#### 4.3.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

##### **Estudio 21-VIN-0164**

#### 4.3.1.1. Centro clínico y analítico

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

Centro analítico: Veeda Clinical Research Pvt. Ltd., India 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 dos tratamientos, dos secuencias y dos períodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

#### **4.3.1.3. Formulación del test**

Mirtazapina 30 mg comprimido recubierto con película (Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd., India). Número de lote: D3MZB003A. Tamaño del lote: 130.000 comprimidos. Caducidad: 05/2023. Contenido: 100.4%.

#### **4.3.1.4. Formulación de referencia**

Remeron (mirtazapina) 30 mg comprimido recubierto con película (Merck Sharp & Dohme B.V. Nederland). Número de lote: T022735. Caducidad: /2023. Contenido: 100.1%.

#### **4.3.1.5. Número de voluntarios**

Se incluyeron 38 sujetos, con edades comprendidas entre 21 y 43 años. Fueron tratados 44 sujetos, 40 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.

#### **4.3.1.6. Período de lavado**

21 días.

#### **4.3.1.7. Semivida**

20-40 h.

#### **4.3.1.8. Método analítico**

Para la determinación de mirtazapina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS (también se presentan los datos de su metabolito N-desmetil-mirtazapina, datos adicionales, solo se requiere el parent). 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:

Pharmacokinetic parameter	Geometric Mean Ratio Test/Ref	Confidence Intervals	CV% <sup>1</sup>
AUC <sup>2</sup> (0-t)	96.63	91.93% - 101.58%	13.29
C <sub>max</sub>	98.16	91.45% - 105.36%	18.95
AUC <sup>2</sup> (0-72)	96.63	91.94% - 101.57%	13.26

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. N=

Pharmacokinetic parameter	<sup>3</sup> Arithmetic Means ( $\pm$ SD)	
	Test product	Reference Product
AUC(0-t)	699.264 $\pm$ 234.7919	721.068 $\pm$ 246.9083
AUC(0-72)	698.253 $\pm$ 234.6034	719.978 $\pm$ 246.5182
AUC(0- $\infty$ ) <sup>1</sup>	795.012 $\pm$ 293.787	817.100 $\pm$ 301.563
C <sub>max</sub>	58.846 $\pm$ 29.132	58.831 $\pm$ 22.572
t <sub>max</sub> <sup>3</sup>	2.000 (0.50 - 4.00)	2.165 (0.75 - 4.00)

#### 4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo mirtazapina 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 calidad, eficacia y seguridad del medicamento Mirtazapina Combix 45 mg comprimidos recubiertos con película EFG están suficientemente demostradas. Los medicamentos Mirtazapina Combix 15 mg y 45 mg comprimidos recubiertos con película, han demostrado la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.