

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА/И ФОРМА/И, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТ/ИЩА НА
ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ/ТЕ ПРОДУКТ/И, ЗАЯВИТЕЛ/И, ПРИТЕЖАТЕЛ/И НА
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

Страна-членка на ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Заявител	Търговско име Име	Количество на активното вещество в дозова единица	Лекарствена форма	Път на въвеждане
Австрия		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	Таблетка	Перорално приложение
Австрия		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	Таблетка	Перорално приложение
България		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	Таблетка	Перорално приложение
България		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	Таблетка	Перорално приложение
Чешка република		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия	Vertisan® 8 mg Tableta	8 mg	Таблетка	Перорално приложение
Чешка република		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия	Vertisan® 16 mg Tableta	16 mg	Таблетка	Перорално приложение

Страна-членка на ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Заявител	Търговско име Име	Количество на активното вещество в дозова единица	Лекарствена форма	Път на въвеждане
Германия	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия		Betavert® N 8 mg Tabletten	8 mg	Таблетка	Перорално приложение
Германия	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия		Betavert® N 16 mg Tabletten	16 mg	Таблетка	Перорално приложение
Унгария		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия	Vertisan® N 8 mg Tabletta	8 mg	Таблетка	Перорално приложение
Унгария		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия	Vertisan® N 16 mg Tabletta	16 mg	Таблетка	Перорално приложение
Полша		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия	Vertisan 8	8 mg	Таблетка	Перорално приложение
Полша		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия	Vertisan 16	16 mg	Таблетка	Перорално приложение
Румъния		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG	Vertisan® 8 mg Comprimat	8 mg	Таблетка	Перорално приложение

Страна-членка на ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Заявител	Търговско име Име	Количество на активното вещество в дозова единица	Лекарствена форма	Път на въвеждане
		Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия				
Румъния		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия	Vertisan® 16 mg Comprimat	16 mg	Таблетка	Перорално приложение
Словашка република		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	Таблетка	Перорално приложение
Словашка република		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Германия	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	Таблетка	Перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА BETAVERT N И СРОДНИ ИМЕНА (ВИЖ ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Бетахистин е аналог на хистамина, който е показан за лечение на световъртеж, вследствие на функционални нарушения на вестибуларния апарат, при комбинация от симптоми на болестта на Мениер.

Оригиналният продукт е Betaserc® 8, който се предлага под формата на таблетки от 8 mg. Притежателят на разрешението за употреба за оригиналния продукт е Solvay Pharma B.V., със седалище в Нидерландия.

Предмет на процедурата е Betavert N, генеричен аналог на таблетките бетахистиндихидрохлорид. Betavert N е одобрен в ЕС на 18 април 2007 г., по време на процедура по взаимно признаване, с Германия като референтна държава-членка и 7 заинтересовани държави-членки: Австрия, България, Чешка република, Унгария, Полша, Румъния и Словакия. Притежателят на разрешението за употреба за Betavert N е Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) доказва, че Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, Германия) и оригиналният продукт Betaserc® 8 (Duphar, Обединеното кралство) са биоеквивалентни след единично приложение. Това се прави чрез проучване на биоеквивалентността, при което се изследват нивата на основния метаболит в урината и чрез подкрепящи *in vitro* проучвания, извършени в процеса на национална процедура по разрешаване, което води до извода, че е оправдано да се отменят допълнителните проучвания на биоеквивалентността при доброволци.

Чешката република стига до заключението, че биоеквивалентността не е била надеждно доказана *in vivo* поради избора на аналитичния метод. Въпросът е отнесен до Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура - продукти за хуманна употреба (CMD(h)), а оценката е извършена от референтната държава-членка. Тъй като не е постигнато споразумение, на ден 60 Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) е сезиран по въпроса. Комитетът оценява документацията и наличните данни, включително и въпроса, повдигнат от възразяващите заинтересовани държави-членки.

Критична оценка

CHMP изисква от ПРУ да докаже ясно биоеквивалентността между Betavert N и оригиналния продукт.

ПРУ доказва биоеквивалентността с два вида данни: *in vivo* проучване за биоеквивалентност с измерване на урината и *in vitro* проучвания за бионаличност/биоеквивалентност, основани на биофармацевтична класификационна система.

Разтворимостта на лекарственото вещество и бързата степен на разпадане на лекарствения продукт вече са безспорно доказани.

Определянето на 2-пиридилоцетна киселина (РАА), активен метаболит на бетахистин, в проби урина не се смята за съвременен метод, а като по-подходящо би могло да се разглежда измерването на РАА в човешката плазма.

Качествени аспекти

Лекарствено вещество

Активното вещество, бетахистин хидрохлорид, е описано в европейската фармакопея. CHMP счита, че химико-фармацевтичната документация и експертният доклад за бетахистин са с добро качество, с оглед на настоящите европейски регулаторни изисквания.

Контролните тестове и спецификации за веществото на лекарствения продукт са адекватно изготвени.

Не са наблюдавани значителни промени при ускорено 6 месечно проучване на стабилността (40°C/75 % относителна влажност) и при проучване на стабилността при контролирана стайна температура до 5 години. Въз основа на това СНМР предлага период за повторно изследване от 5 години за бетахистин хидрохлорид.

Лекарствен продукт

Спецификациите на продукта покриват подходящите параметри за тази дозировка. Представени са потвърждения на аналитичните методи. Предоставени са аналитични данни, изборът на помощните вещества е оправдан, а техните функции са обяснени.

Резултатите от анализа показват, че готовите продукти отговарят на предложените спецификации. Условиата, използвани при проучванията на стабилността, са в съответствие с ръководството на ICH за стабилност. Контролните тестове и спецификации за лекарствения продукт са адекватно изготвени.

Неклинични аспекти

Бетахистин е структурен аналог на ендогенния хистамин. Точният биохимичен начин на действие на бетахистин, както и неговата рецепторна активност и афинитет, не са изяснени.

Фармакодинамичните, фармакокинетичните и токсикологичните свойства на бетахистин са добре известни. Тъй като бетахистин е широко използвано, добре познато активно вещество, не са необходими допълнителни изследвания и ПРУ не представя такива. СНМР се съгласява, че няма възражения по одобряването на Betavert N от 8 mg и Betavert N от 16 mg от неклинична гледна точка.

Клинични аспекти

Фармакокинетика

Не може да се извърши надеждно количествено определяне на чистия бетахистин дихидрохлорид в човешкото тяло.

Абсорбция: след перорално приложение бетахистин дихидрохлорид се абсорбира бързо и напълно.

Пикови плазмени концентрации на C14-маркиран бетахистин дихидрохлорид се достигат след около 1 час след перорално приложение при доброволци, които не са приемали храна. Абсолютната бионаличност на бетахистин дихидрохлорид не е известна.

Разпределение: Обемът на разпределение на бетахистин дихидрохлорид у човека не е известен.

Бетахистин се отделя в кърмата в концентрации, подобни на тези в плазмата.

Свързването на бетахистин с човешките плазмени протеини се измерва с равновесна диализа.

Свързването с човешките плазмени протеини е под 5%.

Метаболизъм: Бетахистин дихидрохлорид се метаболизира бързо в черния дроб до неактивния основен метаболит, 2-пиридилоцетна киселина и до деметил-бетахистин [2-(2-аминоетилпиридин)].

Елиминирание: Бетахистин се отделя почти изцяло (85–90%) с урината в рамките на 24 часа.

Бетахистин се отделя почти напълно като главен метаболит в урината. В урината се откриват само следи от десметил-бетахистин дихидрохлорид. Елиминирание чрез жлъчката не е съществен път на елиминирание на активното вещество или на някой от метаболитите му.

Биоеквивалентност

Биоеквивалентността между Betavert N и оригиналния продукт се основава на метода на биофармацевтичната класификационна система (биоотказ). Условиата за целесъобразността на този биоотказ са обсъждани, като се вземат предвид: разтворимост, разпадане, както и абсорбция/пропускливост.

Резултатите от проучването на разтворимостта показват висока разтворимост на активното вещество в широк pH-диапазон.

Като се има предвид тестът за разпадане, двете дозировки на изследвания продукт могат да бъдат класифицирани като „много бързо разпадащи се таблетки“. Лекарственото вещество се разпада напълно и бързо, независимо от прилагания носител.

Оценката на пропускливостта и абсорбцията на активното вещество е получена от *in vivo* проучване на биоеквивалентността и баланса на масите.

Представените в настоящия документ проучвания според биофармацевтичната класификационна система на бетахистин, вещество и лекарствена форма, заедно със свойствата на лекарственото вещество (терапевтичен индекс, безопасност и пълна абсорбция), както и на лекарствените форми (състав), осигуряват стабилна подкрепа за отказ на *in vivo* проучвания за биоеквивалентност за Betavert N. Освен това бетахистин отговаря на регулаторните изисквания за предоставяне на биоотказ, тъй като се отнася към групата съединения с висока разтворимост и пълно усвояване, в съответствие с клас I на биофармацевтичната класификационна система.

Като взема предвид тези данни, СНМР заключава, че бетахистин дихидрохлорид може да бъде добавен към високо разтворимия клас I на биофармацевтичната класификационна система.

Клинична ефикасност/безопасност

Ефикасността и безопасността на бетахистин дихидрохлорид при лечението на симптомите, свързани с болестта на Мениер, са демонстрирани в предклиничните и клиничните изпитвания. Не са представени или необходими нови данни за безопасността. Фармакокинетичното проучване също не поставя въпроси, свързани с безопасността.

Система за фармакологична бдителност

ПРУ предоставя документи с подробно описание на системата за фармакологична бдителност.

Представена е декларация, подписана от ПРУ и квалифицираното лице за фармакологична бдителност, която показва, че ПРУ работи с квалифицирано лице, отговарящо за фармакологичната бдителност и притежава необходимите средства за съобщаване на нежелани реакции, възникващи в Общността или в трета страна.

Референтната държава-членка счита, че системата за фармакологична бдителност, както е описана от ПРУ, отговаря на изискванията, описани в том 9А на „**Ръководните правила** на ЕС за **лекарствените продукти**“ и осигурява достатъчно доказателства, че ПРУ работи с квалифицирано лице, отговарящо за фармакологичната бдителност, и притежава необходимите средства за съобщаване на нежелани реакции, за които има подозрения, че са възникнали в Общността или в трета страна.

Оценка на съотношението полза/риск

Оценката на съотношението полза/риск е положителна.

Механизмът на действие на бетахистин дихидрохлорид не е напълно изяснен, но продуктът се предлага отдавна в ЕС, затова може да се заключи, че употребата му е утвърдена, а ефикасността — доказана.

Бетахистин не се препоръчва за приложение при деца и подрастващи поради липса на данни за безопасност и ефикасност. Неклиничните фармакодинамични, фармакокинетични и токсикологични свойства на бетахистин дихидрохлорид също са добре известни.

Разтворимостта на лекарственото вещество и бързата степен на разпадане на лекарствения продукт са доказани.

В заключение, като се има предвид, че абсорбцията е свързана с висока пропускливост, определянето на бетахистин дихидрохлорид като продукт от клас I, според биофармацевтичната класификационна система, се счита за оправдано от СНМР. Следователно, лекарственият продукт отговаря на условията за биоотказ, основан на биофармацевтичната класификационна система.

ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ

СНМР заключава, че бетахистин дихидрохлорид може да бъде класифициран в клас I според биофармацевтичната класификационна система. Продуктът се разглежда като биоеквивалент на оригиналния продукт и съотношението полза/риск се счита за положително.

СНМР препоръчва на Betavert N и сродните имена (вж.. Приложение I) да бъде издадено разрешение(я) за употреба..

ПРИЛОЖЕНИЕ III

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Валидната понастоящем Кратка характеристика на продукта, опаковката и листовката са окончателните текстове, постигнати по време на процедурата на Координационната група.