

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO(LÉČIVÝCH)PŘÍPRAVKU(Ů), LÉKOVÁ(É) FORMA(Y),
KONCENTRACE, ZPŮSOB(Y) PODÁNÍ, ŽADATEL(É), DRŽITEL(É) ROZHODNUTÍ O
REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Žadatel	(Smyšlený název) Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Rakousko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	Tableta	Perorální podání
Rakousko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	Tableta	Perorální podání
Bulharsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	Tableta	Perorální podání
Bulharsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	Tableta	Perorální podání
Česká republika		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo	Vertisan® 8 mg Tableta	8 mg	Tableta	Perorální podání
Česká republika		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo	Vertisan® 16 mg Tableta	16 mg	Tableta	Perorální podání
Německo	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG		Betavert® N 8 mg Tabletten	8 mg	Tableta	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Žadatel	(Smyslený název) Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
	Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo					
Německo	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo		Betavert [®] N 16 mg Tabletten	16 mg	Tableta	Perorální podání
Maďarsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo	Vertisan [®] N 8 mg Tabletta	8 mg	Tableta	Perorální podání
Maďarsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo	Vertisan [®] N 16 mg Tabletta	16 mg	Tableta	Perorální podání
Polsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo	Vertisan 8	8 mg	Tableta	Perorální podání
Polsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo	Vertisan 16	16 mg	Tableta	Perorální podání
Rumunsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo	Vertisan [®] 8 mg Comprimat	8 mg	Tableta	Perorální podání
Rumunsko		HENNIG ARZNEIMITTEL	Vertisan [®] 16 mg	16 mg	Tableta	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Žadatel	(Smyslený název) Název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
		GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo	Comprimat			
Slovenská republika		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	Tableta	Perorální podání
Slovenská republika		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Německo	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	Tableta	Perorální podání

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ Kladného stanoviska

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU BETAVERT N A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Betahistin je analog histaminu, který je určen k léčbě závratí spojených s funkčními poruchami vestibulárního aparátu v souvislosti s příznaky Menièrovy choroby.

Původním přípravkem je Betaserc® 8 dostupný v 8mg tabletách. Držitelem rozhodnutí o registraci původního přípravku je společnost Solvay Pharma B.V. se sídlem v Nizozemsku.

Tento postup se týká přípravku Betavert N, generické verze tablet betahistin-dihydrochloridu.

Přípravek Betavert N byl v EU schválen dne 18. dubna 2007 na základě postupu vzájemného uznávání, referenčním členským státem bylo Německo a dotčených členských států bylo 7: Rakousko, Bulharsko, Česká republika, Maďarsko, Polsko, Rumunsko a Slovensko. Držitelem rozhodnutí o registraci přípravku Betavert N je společnost Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG.

Držitel rozhodnutí o registraci prokázal, že přípravek Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, Německo) a původní přípravek Betaserc® 8 (Duphar, Spojené království) jsou po jednorázovém podání bioekvivalentní. Bioekvivalence byla prokázána na základě studie bioekvivalence zkoumající hladinu hlavního metabolitu v moči a podpůrných studií in vitro provedených v průběhu vnitrostátního postupu pro registraci, což vedlo k závěru, že lze upustit od dalších studií bioekvivalence na zdravých dobrovolnících.

Česká republika došla k závěru, že bioekvivalence nebyla kvůli volbě analytické metody náležitě prokázána in vivo. Záležitost byla předložena koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy - humánní léčivé přípravky a referenční členský stát vypracoval hodnocení. Jelikož nebylo dosaženo dohody do 60. dne, byla záležitost předložena Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP). Výbor CHMP zhodnotil předložené dokumenty a dostupné údaje, včetně otázky vznesené opoujícím dotčeným členským státem.

Kritické zhodnocení

Výbor CHMP vyzval držitele rozhodnutí o registraci, aby jasně prokázal bioekvivalenci mezi přípravkem Betavert N a původním přípravkem.

Držitel rozhodnutí o registraci prokázal bioekvivalenci dvěma typy údajů: studií bioekvivalence in vivo, která zjišťovala hladinu přípravku v moči, a studiemi biologické dostupnosti a bioekvivalence prováděnými in vitro podle biofarmaceutického klasifikačního systému.

Rozpustnost léčivé látky a rychlé rozpouštění léčivého přípravku byly již nesporně dokázány.

Stanovení kyseliny 2-pyridyloctové, aktivního metabolitu betahistinu, ze vzorků moči nebylo považováno za aktuální metodu, za vhodnější by bylo považováno měření kyseliny 2-pyridyloctové v lidské plazmě.

Kvalita

Léčivá látka

Léčivá látka betahistin-hydrochlorid je popsána v Evropském lékopisu. Výbor CHMP považoval chemicko-farmaceutickou dokumentaci a zprávu odborníků o betahistinu za dostatečně kvalitní se zřetelem k současným evropským regulačním požadavkům.

Kontrolní zkoušky a specifikace léčivého přípravku byly vhodně koncipovány.

Nebyly pozorovány žádné podstatné změny v 6měsíční zrychlené studii stability (40°C/ 75% relativní vlhkost) a až 5leté studii stability při kontrolované pokojové teplotě. Na základě těchto studií navrhl výbor CHMP opakovat zkoušku pro betahistin-hydrochlorid každých 5 let.

Léčivý přípravek

Specifikace přípravku pokrývají odpovídající parametry pro tuto dávkovací formu. Byly poskytnuty validace analytických metod. Byly předloženy analytické údaje a zdůvodněn výběr pomocných látek a vysvětleny jejich funkce.

Výsledky analýzy prokazují, že konečné přípravky splňují navrhované specifikace.

Podmínky použité ve studiích stability jsou v souladu s pokynem ICH ohledně stability. Kontrolní zkoušky a specifikace pro léčivý přípravek jsou vhodně koncipovány.

Neklinická hlediska

Betahistin je strukturální analog endogenního histaminu. Přesný biochemický způsob jeho účinku i jeho receptorová specifita a afinita nebyly dosud objasněny.

Farmakodynamické, farmakokinetické a toxikologické vlastnosti betahistinu jsou dobře známy. Jelikož betahistin je široce používanou a dobře známou léčivou látkou, nejsou požadovány žádné další studie a držitel rozhodnutí o registraci žádné nepředkládá. Výbor CHMP se shodl na tom, že z neklinického hlediska nemá žádné námitky vůči schválení přípravků Betavert N 8 mg a Betavert N 16 mg.

Klinická hlediska

Farmakokinetika

Množství čistého betahistin-dihydrochloridu nemohlo být v lidském těle spolehlivě stanoveno.

Absorpce: Po perorálním podání je betahistin-dihydrochlorid rychle a úplně absorbován. Vrcholu plazmatické koncentrace betahistin-dihydrochloridu značeného C14 je u dobrovolníků dosaženo přibližně 1 hodinu po perorálním podání nalačno. Absolutní biologická dostupnost betahistin-dihydrochloridu není známa.

Distribuce: Distribuční objem betahistin-dihydrochloridu u lidí není znám. Betahistin je vylučován do mateřského mléka v podobných koncentracích, jaké byly zjištěny v plazmě.

Vazba betahistinu na bílkoviny lidské plazmy byla měřena metodou rovnovážné dialýzy. Vazba na bílkoviny lidské plazmy je pod hladinou 5 %.

Metabolismus: Betahistin-dihydrochlorid je rychle metabolizován v játrech na neaktivní hlavní metabolit kyselinu 2-pyridyloctovou a na demethyl-betahistin [2-(2-aminoethylpyridin)].

Eliminace: Betahistin je vylučován téměř výhradně (85–90 %) močí, během 24 hodin je betahistin vyloučen téměř úplně ve formě hlavního metabolitu v moči. V moči se vyskytují pouze stopová množství desmethyl-betahistin-dihydrochloridu. Vylučování žlučí není významnou cestou eliminace léčivé látky nebo některého z jejích metabolitů.

Bioekvivalence

Bioekvivalence mezi přípravkem Betavert N a původním přípravkem je založena na přístupu biofarmaceutického klasifikačního systému (upuštění od studií bioekvivalence). Podmínky vhodnosti upuštění od studií bioekvivalence byly projednány s ohledem na: rozpustnost, rozpouštění a absorpci/permeabilitu.

Výsledky studie rozpustnosti prokázaly vysokou rozpustnost léčivé látky v širokém rozpětí pH.

S ohledem na test rozpouštění lze obě síly zkoumaného přípravku hodnotit jako „velmi rychle rozpustné tablety“. Léčivá látka je úplně a rychle rozpuštěna nezávisle na použitém médiu.

Hodnocení prostupnosti a absorpce léčivé látky bylo odvozeno z bioekvivalence a studie látkové rovnováhy *in vivo*.

Studie podle biofarmaceutického klasifikačního systému zkoumající betahistin a přípravky jej obsahující, spolu s vlastnostmi léčivé látky (terapeutický index, bezpečnost a úplná absorpce) a složením, výrazně podpořily upuštění od studií bioekvivalence *in vivo* přípravku Betavert N. Betahistin navíc splňuje regulační požadavky pro upuštění od studií bioekvivalence, neboť byl zařazen do skupiny sloučenin s vysokou rozpustností a úplnou absorpcí – což odpovídá třídě I biofarmaceutického klasifikačního systému.

Výbor CHMP tyto údaje posoudil a dospěl k závěru, že betahistin-dihydrochlorid může být zařazen do třídy velmi rozpustných látek podle biofarmaceutického klasifikačního systému (třída I).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost betahistin-dihydrochloridu při léčbě příznaků spojených s Menièreovou chorobou byly prokázány v preklinických a klinických studiích. Nebyly předloženy ani požadovány žádné nové údaje o bezpečnosti. Rovněž farmakokinetická studie neodhalila v souvislosti s bezpečností žádné problémy.

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci předložil dokumenty, které poskytly detailní popis systému farmakovigilance. Bylo předloženo prohlášení podepsané držitelem rozhodnutí o registraci a kvalifikovanou osobou pro farmakovigilanci, z kterého vyplývá, že držitel rozhodnutí o registraci využívá služeb kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci a že má nezbytné prostředky pro oznámení jakýchkoli nežádoucích účinků, které se vyskytnou ve Společenství nebo ve třetí zemi.

Referenční členský stát se domnívá, že systém farmakovigilance, jak je popsán držitelem rozhodnutí o registraci, splňuje požadavky uvedené ve svazku 9A pravidel pro léčivé přípravky v Evropské unii a poskytuje přiměřený důkaz toho, že držitel rozhodnutí o registraci využívá služeb kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci a že má nezbytné prostředky pro oznámení jakýchkoli podezření na nežádoucí účinky nebo jejich výskyt ve Společenství nebo ve třetí zemi.

Hodnocení poměru přínosů a rizik

Hodnocení poměr přínosů a rizik je příznivé.

Mechanismus působení betahistin-dihydrochloridu není zcela jasný, ale přípravek je na trhu EU již dlouhou dobu, lze tudíž soudit, že jeho použití je dobře zavedeno a jeho účinnost potvrzena.

Podávání přípravku Betahistin dětem a dospívajícím se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. Neklinické farmakodynamické, farmakokinetické a toxikologické vlastnosti betahistin-dihydrochloridu jsou rovněž dobře známy.

Rozpustnost léčivé látky a rychlé rozpouštění léčivého přípravku byly prokázány.

Vzhledem k tomu, že absorpce vzájemně souvisí s vysokou permeabilitou, považuje výbor CHMP zařazení betahistin-dihydrochloridu do třídy I podle biofarmaceutického klasifikačního systému za oprávněné. Léčivý přípravek je proto vhodný k uplatnění upuštění od studií bioekvivalence na základě biofarmaceutického klasifikačního systému.

ZDŮVODNĚNÍ Kladného stanoviska

Výbor CHMP dospěl k závěru, že betahistin-dihydrochlorid může být zařazen do třídy I podle biofarmaceutického klasifikačního systému. Přípravek je považován za bioekvivalentní s původním přípravkem a poměr přínosů a rizik je hodnocen jako příznivý.

Výbor CHMP doporučil udělení rozhodnutí o registraci přípravku Betavert N a přípravkům souvisejících názvů (viz příloha I).

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Platný souhrn charakteristik přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou konečnou verzí dosaženou během jednání koordinační skupiny.