

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER), STYRKE(R),
INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Ansøger	(Særnavn) Navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
Østrig		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	tablet	Oral anvendelse
Østrig		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	tablet	Oral anvendelse
Bulgarien		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	tablet	Oral anvendelse
Bulgarien		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	tablet	Oral anvendelse
Den Tjekkiske republik		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan [®] 8 mg Tableta	8 mg	tablet	Oral anvendelse
Den Tjekkiske republik		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan [®] 16 mg Tableta	16 mg	tablet	Oral anvendelse
Tyskland	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG		Betavert [®] N 8 mg Tabletten	8 mg	tablet	Oral anvendelse

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Ansøger	(Særnavn) Navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
	Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland					
Tyskland	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland		Betavert® N 16 mg Tabletten	16 mg	tablet	Oral anvendelse
Ungarn		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan® N 8 mg Tabletta	8 mg	tablet	Oral anvendelse
Ungarn		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan® N 16 mg Tabletta	16 mg	tablet	Oral anvendelse
Polen		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan 8	8 mg	tablet	Oral anvendelse
Polen		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan 16	16 mg	tablet	Oral anvendelse
Rumænien		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan® 8 mg Comprimate	8 mg	tablet	Oral anvendelse
Rumænien		HENNIG ARZNEIMITTEL	Vertisan® 16 mg	16 mg	tablet	Oral anvendelse

Medlemsstat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Ansøger	(Særnavn) Navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
		GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Comprimat			
Slovakiet		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	tablet	Oral anvendelse
Slovakiet		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	tablet	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF BETAVERT N OG TILKNYTTED E NAVNE (SE BILAG I)

Betahistin er en histaminanalog, som er indiceret til behandling af svimmelhed forbundet med funktionelle lidelser i det vestibulære apparat i forbindelse med Menières symptomkompleks.

Originalpræparatet er Betaserc® 8, der kan fås som 8 mg-tabletter. Indehaveren af markedsføringstilladelsen for originalpræparatet er Solvay Pharma B.V. i Nederlandene.

Denne procedure vedrører Betavert N, som er en generisk udgave af betahistindihydrochlorid-tabletter.

Betavert N blev godkendt i EU den 18. april 2007 ved en procedure for gensidig anerkendelse med Tyskland som referencemedlemsstat og med syv berørte medlemsstater: AT, BG, CZ, HU, PL, RO og SK.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen for Betavert N er Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har påvist, at Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, Tyskland) og originalpræparatet, Betaserc® 8 (Duphar, Det Forenede Kongerige), er bioækvivalente efter indgift af enkelt dosis. Dette blev gjort gennem en bioækvivalensundersøgelse, hvori man undersøgte urinkoncentrationen af hovedmetabolitten, og gennem understøttende in vitro-undersøgelser foretaget under den nationale godkendelsesprocedure, på baggrund af hvilke det blev fundet berettiget at opgive yderligere bioækvivalensundersøgelser på forsøgspersoner.

Den Tjekkiske Republik nåede frem til den konklusion, at bioækvivalens ikke var blevet tilstrækkeligt påvist in vivo på grund af den valgte analytiske metode. Sagen blev henvist til den humanmedicinske koordineringsgruppe CMD(h), og en vurdering blev gennemført af referencemedlemsstaten. Da der ikke var opnået enighed på dag 60, blev sagen henvist til CHMP. CHMP vurderede dossieret og de tilgængelige data, herunder det spørgsmål, som var rejst af den berørte medlemsstat, der havde gjort indsigelse.

Kritisk vurdering

CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om klart at påvise bioækvivalensen mellem Betavert N og originalpræparatet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen påviste bioækvivalensen ved hjælp af to typer data: en in vivo-BE-undersøgelse (bioækvivalensundersøgelse) med urinmåling og in vitro-undersøgelser af BA/BE på baggrund af Biopharmaceutics Classification System (BCS).

Lægemiddelstoffets opløselighed og lægemidlets høje opløsningshastighed var allerede påvist med sikkerhed.

Bestemmelse af 2-pyridyleddikesyre (PAA), den aktive metabolit i betahistin, fra urinprøver blev betragtet som en forældet metode, og måling af PAA i humant plasma blev betragtet som en mere hensigtsmæssig metode.

Kvalitetsaspekter

Lægemiddelstoffet

Det aktive stof betahistinhydrochlorid er beskrevet i Den Europæiske Farmakopé. CHMP fandt, at den kemisk-farmaceutiske dokumentation af og ekspertudtalelse om betahistin var af tilstrækkelig høj kvalitet i forhold til de aktuelle europæiske lovbestemmelser.

Kontrolprøverne og specifikationer for lægemiddelstoffet var affattet på hensigtsmæssig vis.

Der blev ikke observeret nogen signifikante ændringer i den fremskyndede seks måneders stabilitetsundersøgelse (40°C/ 75 % RH) og op til fem år lange kontrollerede stabilitetsundersøgelse ved stuetemperatur. På baggrund heraf foreslog CHMP en ny testperiode på fem år for betahistinhydrochlorid.

Lægemidlet

Produktspecifikationerne omfatter passende parametre for denne formulering. De analytiske metoder er blevet valideret. Der blev indsendt analytiske data, og valget af hjælpestoffer blev begrundet, og deres funktioner beskrevet.

Analyseresultaterne viser, at de færdige produkter opfylder de foreslåede specifikationer. Forholdene i stabilitetsundersøgelserne er i overensstemmelse med ICH's stabilitetsretningslinjer. Kontrolprøverne og specifikationerne for lægemidlet er affattet på hensigtsmæssig vis.

Ikke-kliniske aspekter

Betahistin er en strukturel analog af det endogene histamin. Dets præcise biokemiske virkemåde og dets receptorspecificitet og -affinitet er først nu blevet klarlagt.

De farmakodynamiske, farmakokinetiske og toksikologiske egenskaber ved betahistin er velkendte. Idet betahistin er et almindeligt anvendt, velkendt aktivt stof, er der ikke behov for yderligere undersøgelser, og indehaveren af markedsføringstilladelsen forelægger ingen sådan undersøgelse. CHMP fastslog, at der ikke kunne gøres indsigelser mod godkendelsen af Betavert N 8 mg og Betavert N 16 mg fra et ikke-klinisk synspunkt.

Kliniske aspekter

Farmakokinetik

Det rene betahistindihydrochlorid kunne ikke kvantificere i den menneskelige krop på en pålidelig måde.

Absorption: Efter oral administration absorberes betahistindihydrochlorid hurtigt og fuldstændigt. Den maksimale plasmakoncentration af C14-mærket betahistindihydrochlorid opnås ca. 1 time efter oral administration hos fastende forsøgspersoner. Den absolutte biotilgængelighed for betahistindihydrochlorid er ukendt.

Distribution: Den humane distributionsvolumen for betahistindihydrochlorid er ukendt. Betahistin udskilles i brystmælk i koncentrationer, der svarer til koncentrationerne i plasma.

Betahistins binding til humane plasmaproteiner er blevet målt ved ligevægtsdialyse. Den humane plasmaproteinbinding er under 5 %.

Stofskifte: Betahistindihydrochlorid metaboliseres hurtigt i leveren til den inaktive primære metabolit, 2-pyridyleddikesyre og demethylbetahistin [2-(2-aminoethylpyridin)].

Udskillelse: Betahistin udskilles næsten helt (85-90 %) i urin inden for 24 timer. Betahistin udskilles næsten fuldstændig som den primære metabolit i urinen. Kun spor af demethylbetahistindihydrochlorid genfindes i urinen. Udskillelse via galdeveje er ikke en signifikant eliminationsvej for det aktive stof eller nogen af dets metabolitter.

Bioækvivalens

Bioækvivalensen mellem Betavert N og originalpræparatet er baseret på metoden i Biopharmaceutics Classification System (dispensation for bioækvivalensundersøgelse). Betingelserne for egnethed til denne dispensation er blevet drøftet under hensyntagen til opløselighed, opløsning og absorption/permeabilitet. Resultaterne af undersøgelsen vedrørende opløselighed viste, at det aktive stof har en høj opløselighed inden for et bredt pH-område.

Hvad angår opløsningstesten, kan begge testproduktets styrker klassificeres som "meget hurtigt opløselige tabletter". Lægemiddelstoffet opløses hurtigt og fuldstændigt uafhængigt af det anvendte medium.

Vurderingen af det aktive stofs permeabilitet og absorption blev afledt fra en in vivo-bioækvivalensundersøgelse og en in vivo-massebalanceundersøgelse.

BCS-undersøgelserne af betahistins substans og formulering, der præsenteres heri, sammen med lægemiddelstoffets egenskaber (terapeutisk indeks, sikkerhed og fuldstændig absorption) og formuleringerne (sammensætning) gav dokumentation for at undlade at foretage in vivo-bioækvivalensundersøgelser for Betavert N. Betahistin opfylder endvidere det lovmæssige krav til dispensation for bioækvivalensundersøgelse, idet betahistin henføres til en gruppe af forbindelser med høj opløselighed og fuldstændig absorption - i overensstemmelse med BCS-klasse I.

CHMP vurderede disse data og konkluderede, at betahistindihydrochlorid kunne henføres til klassen for høj opløselighed i henhold til BCS-klasse I.

Klinisk virkning/sikkerhed

Virningen og sikkerheden af betahistindihydrochlorid i behandling af symptomer forbundet med Menières sygdom er blevet påvist i prækliniske og kliniske undersøgelser. Der foreligger ingen nye sikkerhedsdata, og nogle sådanne er ikke nødvendige. Endvidere viste den farmakokinetiske undersøgelse ingen problemer med sikkerheden.

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremsendt dokumenter med detaljeret beskrivelse af lægemiddelovervågningssystemet. Det fremgik af en erklæring fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og den sagkyndige inden for lægemiddelovervågning, at indehaveren af markedsføringstilladelsen har adgang til en sagkyndig med ansvar for lægemiddelovervågning og råder over de nødvendige midler til indberetning af eventuelle bivirkninger i Fællesskabet eller i et tredjeland.

Referencemedlemsstaten vurderer, at lægemiddelovervågningssystemet, som det er beskrevet af indehaveren af markedsføringstilladelsen, opfylder kravene i henhold til bind 9A i Bestemmelser om lægemidler i Den Europæiske Union og tilvejebringer tilstrækkelig dokumentation for, at indehaveren af markedsføringstilladelsen har adgang til en sagkyndig med ansvar for lægemiddelovervågning og råder over de nødvendige midler til indberetning af eventuelle bivirkninger, der er formodning om i Fællesskabet eller tredjelande.

Benefit/risk-vurdering

Benefit/risk-vurderingen er positiv.

Virkningsmekanismen for betahistindihydrochlorid er ikke helt entydig, men lægemidlet har været markedsført i EU længe, og det kunne derfor konkluderes, at det har en almindelig kendt anvendelse, og at dets virkning er dokumenteret.

Betahistinpræparatet bør ikke anvendes til børn og unge på grund af manglende dokumentation for sikkerhed og virkning. De ikke-kliniske farmakodynamiske, farmakokinetiske og toksikologiske egenskaber ved betahistindihydrochlorid er også velkendte.

Lægemiddelstoffets opløselighed og lægemidlets høje opløsningshastighed er blevet påvist.

I betragtning af at absorptionen er korreleret med en høj permeabilitet, finder CHMP det således berettiget, at betahistindihydrochlorid klassificeres som BCS-klasse I. Lægemidlet er således egnet til en BCS-baseret tilgang med dispensation for bioækvivalensundersøgelse.

BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE

CHMP konkluderede, at betahistindihydrochlorid kan klassificeres som klasse I i overensstemmelse med Biopharmaceutics Classification System. Lægemidlet betragtes som bioækvivalent med originalpræparatet, og benefit/risk-forholdet betragtes som positivt.

CHMP anbefaler, at der udstedes markedsføringstilladelse(r) for Betavert N og tilknyttede navne (se bilag I).

BILAG III

PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

De gældende tekster til produktresume, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen.