

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S),
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE(S), TITULAR(ES) DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Solicitante	(Marca de fantasía) Nombre	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración
Austria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	Comprimido	Vía oral
Austria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	Comprimido	Vía oral
Bulgaria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	Comprimido	Vía oral
Bulgaria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	Comprimido	Vía oral
República Checa		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania	Vertisan® 8 mg Tableta	8 mg	Comprimido	Vía oral
República Checa		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania	Vertisan® 16 mg Tableta	16 mg	Comprimido	Vía oral
Alemania	HENNIG ARZNEIMITTEL		Betavert® N 8 mg	8 mg	Comprimido	Vía oral

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Solicitante	(Marca de fantasía) Nombre	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración
	GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania		Tabletten			
Alemania	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania		Betavert® N 16 mg Tabletten	16 mg	Comprimido	Vía oral
Hungría		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania	Vertisan® N 8 mg Tabletta	8 mg	Comprimido	Vía oral
Hungría		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania	Vertisan® N 16 mg Tabletta	16 mg	Comprimido	Vía oral
Polonia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania	Vertisan 8	8 mg	Comprimido	Vía oral
Polonia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania	Vertisan 16	16 mg	Comprimido	Vía oral
Rumania		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main	Vertisan® 8 mg Comprimato	8 mg	Comprimido	Vía oral

Estado miembro UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Solicitante	(Marca de fantasía) Nombre	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración
		Alemania				
Rumania		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania	Vertisan® 16 mg Comprimate	16 mg	Comprimido	Vía oral
Eslovaquia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	Comprimido	Vía oral
Eslovaquia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemania	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	Comprimido	Vía oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA EL DICTAMEN FAVORABLE

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE BETAVERT N Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

La betahistina es un análogo de la histamina indicado para el tratamiento del vértigo asociado a trastornos funcionales del aparato vestibular en pacientes con síndrome de Menière.

El producto original es Betaserc® 8, disponible en comprimidos de 8 mg. El titular de la autorización de comercialización del producto original es Solvay Pharma B.V., con sede en los Países Bajos.

Este procedimiento concierne a Betavert N, una versión genérica de dihidrocloruro de betahistina en comprimidos.

Betavert N se aprobó en la UE el 18 de abril de 2007 mediante un procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM), con Alemania como Estado miembro de referencia (EMR) y otros 7 Estados miembros afectados (EMA): AT, BG, CZ, HU, PL, RO y SK. El titular de la autorización de comercialización de Betavert N es Henning Arzneimittel GmbH & Co.KG

El titular de la autorización de comercialización (TAC) demostró que Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, Alemania) y el producto original, Betaserc® 8 (Duphar, Reino Unido), son bioequivalentes tras la administración de una dosis única. Dicha demostración se basó en un estudio de bioequivalencia en el que se determinaron las concentraciones del metabolito principal en orina y en otros estudios *in vitro* de apoyo realizados durante el procedimiento de autorización nacional, tras los cuales se llegó a la conclusión de que estaba justificado no exigir más estudios de bioequivalencia en voluntarios sanos.

La República Checa llegó a la conclusión de que la bioequivalencia no había quedado debidamente demostrada *in vivo* como consecuencia del método analítico utilizado. El asunto se remitió al CMD(h) y el EMR realizó una evaluación. Dado que el día 60 no se había alcanzado ningún acuerdo, el procedimiento se remitió al CHMP, que evaluó el expediente y los datos disponibles, incluidas las cuestiones planteadas por los EMA contrarios a la autorización.

Evaluación crítica

El CHMP pidió al TAC que demostrara claramente la bioequivalencia entre Betavert N y el producto original.

El TAC demostró la bioequivalencia con dos tipos de datos: un estudio de BE (bioequivalencia) *in vivo* con mediciones en orina y estudios *in vitro* de biodisponibilidad/bioequivalencia basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).

La solubilidad del principio activo y la rápida velocidad de disolución del producto final se habían demostrado ya de forma incuestionable.

Se consideró que la determinación del ácido 2-piridilacético (APA), el metabolito activo de la betahistina, en muestras de orina no era un método moderno; se habría considerado más adecuada la medición de APA en plasma humano.

Aspectos relacionados con la calidad

Principio activo

El principio activo hidrocloreuro de betahistina se describe en la Farmacopea Europea. El CHMP consideró que la documentación químico-farmacéutica y el informe de experto de la betahistina tienen calidad suficiente para cumplir los requisitos reglamentarios europeos actuales.

Los ensayos de control y las especificaciones para el principio activo se prepararon correctamente.

No se observaron cambios significativos en el estudio de estabilidad acelerada durante 6 meses (40 °C/75% HR), ni en un estudio de estabilidad a temperatura ambiente controlada de hasta 5 años de duración. Tras considerar todo lo anterior, el CHMP propuso un período de 5 años para la repetición de los ensayos de hidrocloreuro de betahistina.

Producto final

Las especificaciones del producto establecen parámetros adecuados para esta forma farmacéutica. Se han presentado validaciones de los métodos analíticos. Se han presentado también datos analíticos que justifican la elección de los excipientes y se han explicado sus funciones.

Los resultados de los análisis demuestran que los productos terminados cumplen las especificaciones propuestas.

Las condiciones aplicadas en los estudios de estabilidad se ajustan a la directriz de estabilidad de la ICH.

Los ensayos de control y las especificaciones para el producto terminado se han preparado correctamente.

Aspectos no clínicos

La betahistina es un análogo estructural de la histamina endógena. Hasta ahora no se han establecido claramente su mecanismo de acción bioquímico exacto ni su especificidad y afinidad por los receptores. Se conocen bien sus propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas. Puesto que se trata de un principio activo muy utilizado y bien conocido, no se precisan estudios adicionales y el TAC no los ha presentado. El CHMP consideró que no había objeciones para la aprobación de Betavert N 8 mg y Betavert N 16 mg desde el punto de vista no clínico.

Aspectos clínicos

Farmacocinética

El dihidrocloruro de betahistina puro no ha podido cuantificarse de manera fiable en el cuerpo humano.

Absorción: tras su administración por vía oral, el dihidrocloruro de betahistina se absorbe rápida y totalmente. Las concentraciones plasmáticas máximas de dihidrocloruro de betahistina marcado con C14 se alcanzaron aproximadamente una hora después de su administración oral en voluntarios que se encontraban en ayunas. No se conoce la biodisponibilidad absoluta del dihidrocloruro de betahistina.

Distribución: no se conoce el volumen de distribución del dihidrocloruro de betahistina en el ser humano.

La betahistina se excreta en la leche materna en concentraciones similares a las encontradas en el plasma.

La unión de betahistina a las proteínas plasmáticas humanas se ha determinado mediante diálisis de equilibrio. La unión a las proteínas plasmáticas humanas es inferior al 5%.

Metabolismo: el dihidrocloruro de betahistina se metaboliza rápidamente en el hígado al metabolito inactivo principal, el ácido 2-piridilacético, y a desmetil-betahistina [2-(2-aminoetilpiridina)].

Eliminación: la betahistina se excreta casi en su totalidad (85%-90%) en la orina en un plazo de 24 horas en forma de su metabolito principal. Sólo se recuperan rastros de dihidrocloruro de desmetil-betahistina en la orina. La eliminación biliar no es una vía de eliminación importante del principio activo ni de ninguno de sus metabolitos.

Bioequivalencia

La bioequivalencia entre Betavert N y el producto original se basa en los criterios del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (bioexención). Se han considerado las condiciones que justifican dicha bioexención teniendo en cuenta la solubilidad, la disolución y la absorción/permeabilidad.

Los resultados del estudio de solubilidad han demostrado que el principio activo es muy soluble en un amplio intervalo de pH.

Teniendo en cuenta la prueba de disolución, las dos concentraciones del producto de ensayo se han clasificado como «comprimidos de disolución muy rápida». El principio activo se disuelve total y rápidamente con independencia del medio aplicado.

La permeabilidad y la absorción del principio activo se han determinado en un estudio de bioequivalencia y de equilibrio de masas *in vivo*.

Los estudios del SCB para la sustancia betahistina y las formulaciones aquí presentadas, junto con las propiedades del principio activo (índice terapéutico, seguridad y absorción completa) y sus formulaciones (composición), justifican plenamente la exención estudios de BE *in vivo* para Betavert N. Además, la betahistina cumple los requisitos reglamentarios para la concesión de una bioexención, ya que ha sido asignada al grupo de compuestos de alta solubilidad y absorción completa (Clase I del SCB).

El CHMP, tras examinar estos datos, concluyó que el dihidrocloruro de betahistina puede asignarse al grupo de compuestos muy solubles (Clase I) del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

Eficacia y seguridad clínicas

Se han demostrado la eficacia y la seguridad del hidrocloreuro de betahistina en el tratamiento de los síntomas asociados a la enfermedad de Menière en ensayos preclínicos y clínicos. No se presentan ni se consideran necesarios nuevos datos de seguridad. El estudio farmacocinético tampoco ha revelado problemas de seguridad.

Sistema de farmacovigilancia

El TAC ha presentado documentos que contienen una descripción detallada del sistema de farmacovigilancia. Se ha presentado una declaración firmada por el TAC y por la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, en la que se indica que el TAC cuenta con los servicios de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia y con los medios necesarios para la notificación de cualquier reacción adversa que se produzca en la Comunidad o en otro país.

El EMR considera que el sistema de farmacovigilancia descrito por el TAC cumple los requisitos establecidos en el Volumen 9A de las Normas reguladoras de medicamentos en la Unión Europea, y proporciona pruebas suficientes de que el TAC cuenta con los servicios de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia y con los medios necesarios para la notificación de cualquier presunta reacción adversa que ocurra en la Comunidad o en otro país.

Relación entre beneficio y riesgo

La relación entre beneficio y riesgo es favorable.

El mecanismo de acción del dihidrocloreuro de betahistina no está totalmente claro, pero el producto se comercializa en la UE desde hace mucho tiempo, por lo que puede concluirse que su uso está muy consolidado y su eficacia demostrada.

El preparado de betahistina no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas no clínicas del dihidrocloreuro de betahistina también son bien conocidas.

Se han demostrado la solubilidad del principio activo y la rápida velocidad de disolución del producto final. En conclusión, tras considerar la absorción relacionada con la alta permeabilidad, el CHMP ha concluido que la asignación del dihidrocloreuro de betahistina a la Clase I del SCB está justificada. Se justifica, por tanto, la aplicación de una bioexención basada en el SCB al principio activo.

MOTIVOS DEL DICTAMEN FAVORABLE

El CHMP concluyó que el dihidrocloruro de betahistina puede asignarse a la Clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Se considera que este producto es bioequivalente al producto original y que la relación entre beneficio y riesgo es favorable.

El CHMP ha recomendado la concesión de la autorización de comercialización a Betavert N y nombres asociados (véase Anexo I).

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

El Resumen de las Características del Producto, el etiquetado y el prospecto válidos son las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación.