

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA (LES) FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S), LE(LES)
DOSAGE(S) DU(DES) MÉDICAMENTS, LA(LES) VOIE(S) D'ADMINISTRATION, LE(LES)
DEMANDEUR(S) LE(LES) TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
DANS LES ÉTATS MEMBRES**

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Demandeur	(Nom de fantaisie) Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Autriche		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	Comprimé	Voie orale
Autriche		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	Comprimé	Voie orale
Bulgarie		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	Comprimé	Voie orale
Bulgarie		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	Comprimé	Voie orale
République Tchèque		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne	Vertisan® 8 mg Tableta	8 mg	Comprimé	Voie orale
République Tchèque		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne	Vertisan® 16 mg Tableta	16 mg	Comprimé	Voie orale
Allemagne	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG		Betavert® N 8 mg Tabletten	8 mg	Comprimé	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Demandeur	(Nom de fantaisie) Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne					
Allemagne	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne		Betavert [®] N 16 mg Tabletten	16 mg	Comprimé	Voie orale
Hongrie		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne	Vertisan [®] N 8 mg Tabletta	8 mg	Comprimé	Voie orale
Hongrie		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne	Vertisan [®] N 16 mg Tabletta	16 mg	Comprimé	Voie orale
Pologne		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne	Vertisan 8	8 mg	Comprimé	Voie orale
Pologne		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne	Vertisan 16	16 mg	Comprimé	Voie orale
Roumanie		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne	Vertisan [®] 8 mg Comprimata	8 mg	Comprimé	Voie orale
Roumanie		HENNIG ARZNEIMITTEL	Vertisan [®] 16 mg	16 mg	Comprimé	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Demandeur	(Nom de fantaisie) Nom	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
		GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne	Comprimé			
Slovaquie		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne	Vertisan [®] 8 mg Tablety	8 mg	Comprimé	Voie orale
Slovaquie		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Allemagne	Vertisan [®] 16 mg Tablety	16 mg	Comprimé	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE L'AVIS POSITIF

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE BETAVERT N ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (voir annexe I)

La bêtahistine est un analogue de l'histamine, qui est indiquée dans le traitement des vertiges associés à des troubles fonctionnels de l'appareil vestibulaire dans le cadre du syndrome de Ménière.

Le médicament original est Betaserc® 8 disponible en comprimés de 8 mg. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament original est la société Solvay Pharma B.V. établie aux Pays-Bas. La présente procédure concerne Betavert N, une version générique des comprimés de dihydrochlorure de bêtahistine.

Betavert N a été approuvé par l'Union européenne (UE) le 18 avril 2007, au cours d'une procédure de reconnaissance mutuelle avec l'Allemagne comme État membre de référence (EMR) et sept États membres concernés (EMC): AT, BG, CZ, HU, PL, RO et SK. Le titulaire de l'AMM pour Betavert N est Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG.

Le titulaire de l'AMM a démontré que Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, Allemagne) et le médicament original Betaserc® 8 (Duphar, Royaume-Uni) sont bioéquivalents après une seule administration. Cela a été établi par une étude de bioéquivalence, dans laquelle ont été mesurés les taux urinaires du principal métabolite, et confirmé par des études *in vitro* réalisées au cours de la procédure d'autorisation nationale, conduisant à la conclusion qu'il est justifié de déroger à la présentation de nouvelles études de bioéquivalence chez des sujets volontaires.

La République tchèque est arrivée à la conclusion que la bioéquivalence n'a pas été démontrée correctement *in vivo*, en raison du choix de la méthode analytique. La question a été transmise au groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMD(h)) et une évaluation a été effectuée par l'EMR. Compte tenu qu'aucun accord n'a été trouvé au bout du 60^e jour, la procédure a été renvoyée au Comité des médicaments à usage humain (CHMP). Le CHMP a évalué le dossier et les données disponibles, notamment la question soulevée par l'EMC en cause

Évaluation critique

Le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de prouver clairement la bioéquivalence entre Betavert N et le médicament original.

Le titulaire de l'AMM a démontré la bioéquivalence à l'aide de deux types de données: une étude de bioéquivalence *in vivo* comprenant des mesures de taux urinaires, et des études de biodisponibilité et de bioéquivalence *in vitro* fondées sur le système de classification biopharmaceutique (BCS, *Biopharmaceutics Classification System*).

La solubilité de la substance médicamenteuse et la vitesse élevée de dissolution du médicament avaient déjà été prouvées de façon incontestable.

La détermination de l'acide 2-pyridylacétique (APA), le métabolite actif de la bêtahistine, dans des prélèvements d'urine n'a pas été considérée comme étant une des méthodes les plus en pointe; la mesure de l'APA dans le plasma humain aurait été jugée plus appropriée.

Aspects relatifs à la qualité

Substance médicamenteuse

Le principe actif, le dihydrochlorure de bêtahistine, est décrit dans la pharmacologie européenne. Le CHMP a considéré que la documentation chimico-pharmaceutique et le rapport d'expert sur la bêtahistine étaient d'une qualité suffisante au vu des exigences réglementaires européennes actuelles.

Les tests de contrôle et les spécifications pour la substance médicamenteuse étaient suffisamment décrits. Aucune modification importante n'a été observée ni dans une étude de stabilité accélérée de six mois (40 °C / 75 % HR), ni dans une étude contrôlée de stabilité à température ambiante d'une durée maximale de cinq ans.

En se fondant sur ces études, le CHMP a proposé de retester le dihydrochlorure de bétahistine sur une période de cinq ans.

Médicament

Les spécifications du produit couvrent les paramètres appropriés pour cette forme de dosage. Des validations des méthodes analytiques ont été présentées. Des données analytiques ont été soumises et le choix des excipients a été justifié et leurs fonctions expliquées.

Les résultats de l'analyse montrent que les produits finis répondent aux spécifications proposées. Les conditions appliquées dans les études de stabilité étaient conformes aux lignes directrices préconisées par la Conférence internationale d'harmonisation ICH (*International Conference of Harmonisation*). Les tests de contrôle et les spécifications pour la substance médicamenteuse ont été suffisamment décrits.

Aspects non cliniques

La bétahistine est un analogue structural de l'histamine endogène. Son mode d'action biochimique exact, ainsi que la spécificité et l'affinité de ses récepteurs n'ont pas été établis clairement jusqu'ici. Les propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques de la bétahistine sont bien connues. Comme la bétahistine est un principe actif largement utilisé et bien connu, aucune autre étude n'est nécessaire et le titulaire de l'AMM n'en a pas présenté. Le CHMP a convenu qu'il n'y avait pas d'objection à l'autorisation de Betavert N 8 mg et de Betavert N 16 mg d'un point de vue non clinique.

Aspects cliniques

Propriétés pharmacocinétiques

Le dihydrochlorure de bétahistine pur n'a pas pu être quantifié de manière fiable dans le corps humain.

Absorption: Après administration orale, le dihydrochlorure de bétahistine est rapidement et complètement absorbé. Le pic des concentrations plasmatiques de dihydrochlorure de bétahistine marqué au ¹⁴C est atteint environ une heure après l'administration orale chez des volontaires à jeun. La biodisponibilité absolue du dihydrochlorure de bétahistine n'est pas connue.

Distribution: Le volume de distribution du dihydrochlorure de bétahistine chez l'homme n'est pas connu. La bétahistine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations similaires à celles trouvées dans le plasma. La liaison de la bétahistine aux protéines plasmatiques humaines a été mesurée par dialyse à l'équilibre. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines est inférieur à 5 %.

Métabolisme: Le dihydrochlorure de bétahistine est rapidement métabolisé dans le foie en un métabolite principal inactif, l'acide 2-pyridylacétique, et en déméthyl-bétahistine [2-(2 aminoéthylpyridine)].

Élimination: L'excrétion de la bétahistine est presque totalement (85 % – 90 %) assurée par le système urinaire en 24 heures. La bétahistine est excrétée dans sa quasi-totalité sous forme de métabolite principal dans l'urine. Seules des traces de dihydrochlorure de déméthyl-bétahistine sont retrouvées dans l'urine. L'élimination biliaire n'est pas une voie d'élimination importante pour l'agent actif, ni pour aucun de ses métabolites.

Bioéquivalence

La bioéquivalence entre Betavert N et le médicament original est basée sur l'approche du système BCS ou «biodérogation». Les conditions de la pertinence de cette «biodérogation» ont été examinées en tenant compte des paramètres de solubilité, de dissolution et d'absorption/perméabilité.

Les résultats de l'étude de la solubilité ont montré une solubilité élevée du principe actif sur un large intervalle de pH.

Au vu du test de dissolution, les deux dosages du produit testé peuvent être classés comme «comprimés à dissolution très rapide». La substance médicamenteuse est entièrement et rapidement dissoute, indépendamment du moyen appliqué.

L'évaluation de la perméabilité et de l'absorption du principe actif a été tirée d'une étude de la bioéquivalence et de l'équilibre des masses *in vivo*.

Les études BCS de la substance bétahistine et les formulations qui y sont présentées, ainsi que les propriétés de la substance médicamenteuse (index thérapeutique, sécurité et absorption complète) et les formulations (composition) ont fourni des éléments solides permettant de déroger à l'obligation de présenter des études

de bioéquivalence *in vivo* pour Betavert N. De plus, la bétahistine répond aux exigences réglementaires d'octroi d'une «biodérogation» en étant incluse dans le groupe des composés à très haute solubilité et absorption complète, correspondant à la classe I du système BCS.

Le CHMP a examiné ces données et a conclu que le dihydrochlorure de bétahistine peut être inclus dans la classe I des composés hautement solubles, conformément au système de classification biopharmaceutique.

Efficacité clinique / sécurité

L'efficacité et la sécurité du dihydrochlorure de bétahistine dans le traitement des symptômes associés à la maladie de Ménière ont été démontrées dans des essais précliniques et cliniques. Aucune donnée de sécurité nouvelle n'a été présentée et n'est nécessaire. L'étude des propriétés pharmacocinétiques, elle non plus, n'a révélé aucun problème de sécurité.

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'AMM a présenté des documents donnant une description détaillée du système de pharmacovigilance. Une déclaration signée par le titulaire de l'AMM et la personne compétente en pharmacovigilance, indiquant que ledit titulaire bénéficie des services d'une personne qualifiée chargée de la pharmacovigilance et des moyens nécessaires pour notifier toute réaction indésirable survenant soit dans la Communauté, soit dans un pays tiers, a été fournie.

L'EMR considère que le système de pharmacovigilance tel que décrit par le titulaire de l'AMM répond aux exigences exposées dans le volume 9A de la réglementation sur les médicaments au sein de l'Union européenne et apporte des éléments suffisants pour prouver que ledit titulaire dispose des services d'une personne qualifiée chargée de la pharmacovigilance et des moyens nécessaires pour notifier toute réaction indésirable susceptible de survenir dans la Communauté ou dans un pays tiers.

Évaluation du rapport bénéfice/risque

Le rapport bénéfice/risque est positif.

Le mécanisme d'action du dihydrochlorure de bétahistine n'est pas totalement clair, mais le produit est présent depuis longtemps sur le marché de l'UE; on peut donc conclure que son utilisation est bien établie et que son efficacité est prouvée.

L'utilisation de la préparation de bétahistine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents, en raison d'un manque de données en matière de sécurité et d'efficacité. Les propriétés non cliniques pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques du dihydrochlorure de bétahistine sont également bien connues.

La solubilité de la substance médicamenteuse et la grande vitesse de dissolution du médicament ont été prouvées.

En conclusion, considérant que l'absorption est corrélée à une haute perméabilité, le CHMP estime que l'inclusion du dihydrochlorure de bétahistine dans la classe I du système BCS est justifiée. En conséquence, le médicament est éligible à l'approche de la «biodérogation» basée sur le système BCS.

MOTIFS DE L'AVIS POSITIF

Le CHMP a conclu que le dihydrochlorure de bétahistine peut être inclus dans la Classe I conformément au système de classification biopharmaceutique. Le produit est considéré comme étant bioéquivalent au médicament original et le rapport bénéfice/risque est jugé positif.

Le CHMP a recommandé l'octroi d'une ou de plusieurs autorisations de mise sur le marché pour Betavert N et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTIC

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales obtenues au cours de la procédure du groupe de coordination.