

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA(K), GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZIS(OK), ALKALMAZÁSI MÓD(OK), KÉRELMEZŐ(K), FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I) A TAGÁLLAMOKBAN**

Tagállam EU/EGT	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kérelmező	Név	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
Ausztria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Ausztria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Bulgária		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Bulgária		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Cseh Köztársaság		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország	Vertisan® 8 mg Tableta	8 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Cseh Köztársaság		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország	Vertisan® 16 mg Tableta	16 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Németország	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG		Betavert® N 8 mg Tabletten	8 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra

Tagállam EU/EGT	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kérelmező	Név	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
	Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország					
Németország	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország		Betavert® N 16 mg Tabletten	16 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Magyarország		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország	Vertisan® N 8 mg Tabletta	8 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Magyarország		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország	Vertisan® N 16 mg Tabletta	16 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Lengyelország		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország	Vertisan 8	8 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Lengyelország		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország	Vertisan 16	16 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Románia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország	Vertisan® 8 mg Comprimat	8 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Románia		HENNIG ARZNEIMITTEL	Vertisan® 16 mg	16 mg	tabletta	szájon át történő

Tagállam EU/EGT	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kérelmező	Név	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
		GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország	Comprimat			alkalmazásra
Szlovák Köztársaság		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra
Szlovák Köztársaság		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Németország	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	tabletta	szájon át történő alkalmazásra

II. MELLÉKLET

AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK, VALAMINT A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A BETAVERT N ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A betahisztin a hisztamin egyik analógja, amely a Menière-szindróma részeként, a vestibuláris rendszer funkciózavaraihoz társuló szédülékenység kezelésére javallt.

Az originális készítmény a Betaserc® 8, amely 8 mg-os tabletták formájában kapható. Az originális készítmény forgalomba hozatali engedélyének jogosultja a hollandiai székhelyű Solvay Pharma B.V.

A jelen eljárás a Betavert N készítménnyel foglalkozik, amely a betahisztin-dihidroklorid tabletták egyik generikus változata.

A Betavert N készítményt 2007. április 18-án engedélyezték az EU-ban, egy kölcsönös elismerési eljárás keretében, Németország mint referencia tagállam és az alábbi 7 érintett tagállam részvételével: Ausztria, Bulgária, Cseh Köztársaság, Magyarország, Lengyelország, Románia és Szlovákia. A Betavert N forgalomba hozatali engedélyének jogosultja a Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja bemutatta, hogy a Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, Németország) és az originális készítmény, a Betaserc® 8 (Duphar, Egyesült Királyság) egyszeri adagja biológiai egyenértékű. Ezt egy biológiai egyenértékűségi vizsgálattal állapították meg, amelynek során a fő metabolit vizeletkoncentrációját határozták meg, valamint a nemzeti engedélyezési eljárás során további, ezt alátámasztó in vitro vizsgálatokat végeztek, amelyek mind arra a következtetésre vezettek, hogy nem indokolt önkéntes emberek bevonásával további biológiai egyenértékűségi vizsgálatokat végezni.

A Cseh Köztársaság arra a következtetésre jutott, hogy a kiválasztott analitikai módszer miatt az in vivo biológiai egyenértékűséget nem sikerült megfelelően igazolni. A kérdést a CMD(h) elé terjesztették, és a referencia tagállam értékelést készített. Mivel a 60. napig nem született megállapodás, az eljárást a CHMP elé terjesztették. A CHMP megvizsgálta a dokumentációt és a rendelkezésre álló adatokat, beleértve az ellenvetéssel élő, érintett tagállamok által felvetett kérdést.

Kritikus értékelés

A CHMP felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy egyértelműen igazolja a Betavert N és az originális készítmény biológiai egyenértékűségét.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja két különböző típusú adattal igazolta a biológiai egyenértékűséget: egy in vivo biológiai egyenértékűségi vizsgálatból származó adatokkal, amelyet vizelettel végeztek, valamint olyan in vitro biológiai hasznosulási/biológiai egyenértékűségi vizsgálatokból származó adatokkal, amelyek a BCS-en (Biopharmaceutics Classification System, biológiai gyógyszerészeti osztályozási rendszer) alapultak.

A hatóanyag oldhatósága és a gyógyszerkészítmény gyors feloldódási sebessége már korábban, vitathatatlan módon igazolást nyert.

A betahisztin aktív metabolitjának számító 2-piridil-acetát (PAA) vizeletmintákból történő meghatározását nem tekintették korszerű módszernek, helyette a PAA emberi vérplazmából történő meghatározása lett volna a megfelelőbb.

Minőségi szempontok

A gyógyszer hatóanyaga

A betahisztin-hidroklorid nevű hatóanyag leírása az Európai Gyógyszerkönyvben található meg. A CHMP úgy ítélte meg, hogy a betahisztinnel kapcsolatos kémiai-farmakológiai dokumentáció és szakértői jelentés a jelenleg érvényes európai szabályozási követelmények figyelembevételével megfelelő minőségű.

A hatóanyaggal kapcsolatos kontrollvizsgálatok és előírások megfelelően kerültek összeállításra.

Nem észleltek jelentős változást a 6 hónapos gyorsított stabilitásvizsgálat (40°C/ 75% RH), valamint a legfeljebb 5 éves, szabályozott szobahőmérsékleten végzett stabilitásvizsgálat során. Ezek alapján a CHMP egy 5 éves újrazvizsgálási időszakot javasolt a betahisztin-hidrokloridra vonatkozóan.

Gyógyszerkészítmény

A gyógyszertermékre vonatkozó előírások lefedik a jelen adagolási formára vonatkozó megfelelő paramétereket. Bemutatták az analitikai módszerek hitelesítéseit. Benyújtották az analitikai adatokat, továbbá megindokolták a segédanyagok kiválasztásával kapcsolatos döntést és megmagyarázták azok funkcióit.

Az elemzés eredményei azt mutatják, hogy a késztermék megfelel a javasolt előírásoknak.

A stabilitásvizsgálatokban alkalmazott körülmények megfelelnek az ICH stabilitással kapcsolatos iránymutatásának. A gyógyszerkészítménnyel kapcsolatos kontrollvizsgálatok és előírások megfelelően kerültek összeállításra.

Nem klinikai szempontok

A betahisztin az endogén hisztamin egyik strukturális analógja. A vegyület pontos biokémiai hatásmechanizmusát, valamint receptorspecifitását és affinitását mostanáig nem sikerült tisztázni. A betahisztin farmakodinámiás, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Mivel a betahisztin egy széles körben alkalmazott, jól ismert hatóanyag, nincs szükség további vizsgálatokra, ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem nyújtott be egyet sem. A CHMP egyetértett abban, hogy nem klinikai szempontból nem merült fel kifogás a Betavert N 8 mg és Betavert N 16 mg engedélyezésével kapcsolatban.

Klinikai szempontok

Farmakokinetika

A tiszta betahisztin-dihidrokloridot nem lehet megbízhatóan kimutatni az emberi szervezetben.

Felszívódás: Szájon át történő adagolást követően a betahisztin-dihidroklorid gyorsan és teljes mértékben felszívódik. A C-14 izotóppal jelzett betahisztin-dihidroklorid plazmakoncentrációjának csúcserértékét – éhgyomri önkéntesek esetében – a szájon át történő beadás után 1 órával érte el. A betahisztin-dihidroklorid abszolút biológiai hasznosulása nem ismert.

Eloszlás: A betahisztin-dihidroklorid eloszlási térfogata emberek esetében nem ismert. A betahisztin a plazmakoncentrációhoz hasonló mértékben kiválasztódik az anyatejbe.

A betahisztin humán plazmaproteinekhez történő kötődését egyensúlyi dialízis segítségével mérték. A humán plazmaproteinekhez történő kötődés mértéke 5% alatt van.

Metabolizmus: A betahisztin-dihidroklorid gyorsan lebomlik a májban, a legjelentősebb inaktív metabolitjára, a 2-piridil-acetátra, valamint a demetil-betahisztinre [2-(2-amino-etil-piridin)].

Elimináció: A betahisztin 24 órán belül csaknem teljes mértékben (85–90%) kiválasztódik a vizeletbe. A betahisztin szinte teljes egészében a fő metabolitjának formájában választódik ki a vizeletbe. A demetil-betahisztin-dihidroklorid csak nyomokban mutatható ki a vizeletben. Az epén keresztül történő kiválasztás nem jelentős útvonala az eliminációnak, sem a hatóanyag, sem annak bármelyik metabolitja tekintetében.

Biológiai egyenértékűség

A Betavert N és az originális készítmény közötti biológiai egyenértékűség a BCS (Biopharmaceutics Classification System, biológiai gyógyszerészeti osztályozási rendszer) szerinti megközelítésen alapul (biológiai vizsgálatok végzése alóli mentesség). A biológiai vizsgálatok végzése alóli jelen mentességgel kapcsolatos alkalmasság feltételeit az alábbiak figyelembevételével vitatták meg: oldhatóság, feloldódás és felszívódás/permeabilitás.

Az oldhatósági vizsgálat a hatóanyag jó oldhatóságát mutatta, széles pH-tartományban.

A feloldódási vizsgálat alapján a vizsgálati készítmény mindkét hatáserősségű változata „nagyon gyorsan feloldódó tablettaként” osztályozható. A hatóanyag – az alkalmazott médiumtól függetlenül – teljes mértékben és gyorsan feloldódott.

A hatóanyaggal kapcsolatos permeabilitás és felszívódás értékelése egy in vivo biológiai egyenértékűségi és egy tömeg egyensúlyi vizsgálatból származott.

Az itt bemutatott betahisztin hatóanyaggal és készítményekkel kapcsolatos BCS-vizsgálatok, a hatóanyag (terápiás index, biztonság és teljes felszívódás) és a készítmények (összetétel) tulajdonságaival együtt

határozottan alátámasztották a Betavert N-nel kapcsolatos *in vivo* biológiai egyenértékűségi vizsgálatok mellőzésének indokoltságát. Emellett a betahisztin teljesíti a biológiai vizsgálatok végzése alóli mentesség kiadásával kapcsolatos szabályozási követelményeket, mivel a nagyon jó oldhatósággal és teljes mértékű felszívódással rendelkező vegyületek közé sorolták be, ami a BCS I. osztályának felel meg.

A CHMP mérlegelte ezeket az adatokat, és arra a következtetésre jutott, hogy a betahisztin-dihidroklorid a BCS (Biopharmaceutics Classification System, biológiai gyógyszerészeti osztályozási rendszer) szerinti I. osztályba sorolható, amelybe a nagyon jó oldhatósággal rendelkező vegyületek tartoznak.

Klinikai hatásosság/ biztonságosság

A betahisztin-dihidrokloridnak a Menière-szindróma tünetei kezelésével kapcsolatos hatásosságát és biztonságosságát preklinikai és klinikai vizsgálatok során bizonyították. Nem nyújtottak be a biztonságossággal kapcsolatos új adatokat, és erre nincs is szükség. A farmakokinetikai vizsgálat sem tárt fel biztonságossági problémát.

Farmakovigilanciai rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultja olyan dokumentumokat nyújtott be, amelyek részletesen leírják a farmakovigilanciai rendszert. A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a farmakovigilancia terén képesített személy által aláírt nyilatkozat azt jelzi, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja rendelkezik egy farmakovigilanciáért felelős képesített személy szolgálataival, valamint a Közösségben vagy egy harmadik országban fellépő bármilyen nemkívánatos hatás jelentéséhez szükséges értesítési eszközökkel.

A referencia tagállam úgy tekinti, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által leírt farmakovigilanciai rendszer teljesíti az Európai Unió gyógyszerkészítmények szabályozására vonatkozó szabályok (Rules Governing Medicinal Products in the European Union) 9A kötetében leírt követelményeket, továbbá elegendő bizonyítékkal szolgál arra nézve, hogy rendelkezésére állnak egy farmakovigilanciáért felelős képesített személy szolgálatai, továbbá rendelkezik a Közösségben vagy egy harmadik országban fellépő bármilyen nemkívánatos hatás gyanítható előfordulásának jelentéséhez szükséges értesítési eszközökkel.

Haszon/kockázat értékelés

A haszon/kockázat értékelés pozitív eredménnyel zárult.

A betahisztin-dihidroklorid hatásmechanizmusa nem egyértelműen tisztázott, de a termék már hosszú ideje jelen van az EU piacon, ezért arra lehet következtetni, hogy alkalmazása jól megalapozott és hatásossága bizonyított.

A betahisztin-készítmények alkalmazása a biztonságossági és hatásossági adatok hiánya miatt gyermekeknél és serdülőknél nem ajánlott. A betahisztin-dihidroklorid nem klinikai farmakodinámiás, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai szintén jól ismertek.

A gyógyszerkészítmény oldhatósága és gyors feloldódási sebessége igazolást nyert.

Összefoglalva: figyelembe véve a vegyületre vonatkozó nagy permeabilitással összefüggő felszívódást, a betahisztin-dihidroklorid BCS I. osztályú szerként történő besorolását a CHMP megalapozottnak ítélte.

Ennek eredményeképpen a gyógyszerkészítmény jogosult arra, hogy esetében a BCS-alapú, biológiai vizsgálatok végzése alóli mentesség megközelítést alkalmazzák.

A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a BCS (Biopharmaceutics Classification System, biológiai gyógyszerészeti osztályozási rendszer) szerint a betahisztin-dihidroklorid I. osztályú szerként osztályozható. Ez a termék az originális készítménnyel biológiai szempontból egyenértékű, és a haszon/kockázat aránya kedvezőnek tekinthető.

A CHMP javasolta a Betavert N-re és a kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozó forgalomba hozatali engedély(ek) kiadását.

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

Az érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és használati utasítás a koordinációs csoport eljárása során elfogadott végleges változat.