

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA(DELLE) FORMA(E) FARMACEUTICA(CHE),
DEI (DEL) DOSAGGI(O), DELLA(DELLE) VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE, DEL(DEI)
RICHIEDENTE(I), DEL (DEI) TITOLARE(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Stato membro UE/AEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Richiedente	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Austria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	Compresa	Uso orale
Austria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	Compresa	Uso orale
Bulgaria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	Compresa	Uso orale
Bulgaria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	Compresa	Uso orale
Repubblica Ceca		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan [®] 8 mg Tableta	8 mg	Compresa	Uso orale
Repubblica Ceca		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan [®] 16 mg Tableta	16 mg	Compresa	Uso orale
Germania	HENNIG ARZNEIMITTEL		Betavert [®] N 8 mg	8 mg	Compresa	Uso orale

Stato membro UE/AEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Richiedente	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
	GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania		Tabletten			
Germania	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania		Betavert [®] N 16 mg Tabletten	16 mg	Compressa	Uso orale
Ungheria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan [®] N 8 mg Tabletta	8 mg	Compressa	Uso orale
Ungheria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan [®] N 16 mg Tabletta	16 mg	Compressa	Uso orale
Polonia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan 8	8 mg	Compressa	Uso orale
Polonia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan 16	16 mg	Compressa	Uso orale
Romania		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main	Vertisan [®] 8 mg Comprimato	8 mg	Compressa	Uso orale

Stato membro UE/AEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Richiedente	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
		Germania				
Romania		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan® 16 mg Comprimato	16 mg	Compresa	Uso orale
Repubblica Slovacca		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	Compresa	Uso orale
Repubblica Slovacca		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	Compresa	Uso orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL PARERE POSITIVO

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI BETAVERT N E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

La betaistina è un analogo dell'istamina, che è indicata nel trattamento delle vertigini associate a disturbi funzionali dell'apparato vestibolare nel contesto del complesso di sintomi della malattia di Menière. Il prodotto originatore è Betaserc® 8 disponibile in compresse da 8 mg. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale originatore è Solvay Pharma B.V. con sede nei Paesi Bassi. La presente procedura si riferisce a Betavert N, una versione generica delle compresse di betaistina dicloridrato.

Betavert N è stato approvato nell'UE il 18 aprile 2007 con una procedura di mutuo riconoscimento avente come Stato membro di riferimento la Germania più 7 Stati membri interessati: AT, BG, CZ, HU, PL, RO e SK. Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Betavert N è Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dimostrato che Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, Germania) e il medicinale originatore, Betaserc® 8 (Duphar, Regno Unito), sono bioequivalenti dopo la singola somministrazione. Questo è stato dimostrato con uno studio di bioequivalenza che analizzava i livelli urinari del principale metabolita e mediante studi di supporto *in vitro*, condotti nel corso della procedura di autorizzazione nazionale, che hanno condotto alla conclusione che è giustificato esimersi da ulteriori studi di bioequivalenza su volontari umani.

La Repubblica ceca è giunta alla conclusione che la bioequivalenza non è stata adeguatamente dimostrata *in vivo* in considerazione del metodo di analisi scelto. La questione è stata deferita al CMD(h) e lo Stato membro di riferimento ha condotto una valutazione. Poiché non si è raggiunto alcun accordo al giorno 60, la procedura è stata deferita al CHMP. Il CHMP ha esaminato il fascicolo e i dati disponibili, compresa la questione sollevata dallo Stato membro interessato obiettante.

Valutazione critica

Il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di dimostrare chiaramente la bioequivalenza tra Betavert N e il medicinale originatore.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dimostrato la bioequivalenza con due tipi di dati: uno studio di bioequivalenza (BE) *in vivo* con misurazione delle urine e studi sulla biodisponibilità/bioequivalenza *in vitro* basati sul sistema di classificazione biofarmaceutica (BCS, *Biopharmaceutics Classification System*).

La solubilità della sostanza medicinale e la rapida velocità di dissoluzione del medicinale erano state già incontestabilmente dimostrate.

La misurazione dell'acido 2-piridilacetico, il metabolita attivo della betaistina, nei campioni di urina non veniva considerata una metodica aggiornata, sarebbe stata considerata più appropriata la misurazione dell'acido 2-piridilacetico nel plasma umano.

Aspetti relativi alla qualità

Sostanza medicinale

La sostanza attiva betaistina cloridrato è descritta nella Farmacopea europea (Ph.Eur.). Il CHMP ha considerato la documentazione chimica-farmaceutica e la relazione dell'esperto sulla betaistina di qualità sufficiente in base agli attuali requisiti normativi europei.

Le analisi di controllo e le specifiche del prodotto della sostanza medicinale sono state redatte in maniera adeguata.

Non sono state osservate variazioni significative nello studio di stabilità in fase accelerata di 6 mesi (40 °C/umidità relativa 75%) e nello studio di stabilità a temperatura ambiente controllata fino a 5 anni. Sulla base

di questi studi, il CHMP ha proposto per la betaistina cloridrato un periodo di ripetizione delle analisi di 5 anni.

Prodotto medicinale

Le specifiche del prodotto contemplano parametri appropriati per questa forma di dosaggio. Sono state presentate le convalide dei metodi di analisi. Sono stati presentati i dati analitici. La scelta degli eccipienti era giustificata e ne venivano illustrate le funzioni.

I risultati dell'analisi mostrano che i prodotti finiti soddisfano le specifiche proposte.

Le condizioni utilizzate negli studi di stabilità sono conformi alla linea guida ICH per la stabilità. Le analisi di controllo e le specifiche del medicinale sono descritte adeguatamente.

Aspetti non clinici

La betaistina è un analogo strutturale dell'istamina endogena. La sua esatta modalità d'azione biochimica e la sua specificità e affinità recettoriale finora non sono state chiarite.

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche della betaistina sono ben note. Dal momento che la betaistina è una sostanza attiva conosciuta e ampiamente usata, non sono necessari altri studi e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ne ha forniti. Il CHMP ha convenuto sul fatto che non ci fossero obiezioni all'approvazione di Betavert N 8 mg e Betavert N 16 mg da un punto di vista non clinico.

Aspetti clinici

Proprietà farmacocinetiche

Non è stato possibile quantificare in maniera attendibile la betaistina dicloridrato pura nel corpo umano.

Assorbimento: in seguito alla somministrazione orale, la betaistina dicloridrato viene assorbita rapidamente e completamente. Il picco delle concentrazioni plasmatiche della betaistina dicloridrato marcata con ¹⁴C viene raggiunto circa 1 ora dopo la somministrazione orale in soggetti volontari a digiuno. La biodisponibilità assoluta della betaistina dicloridrato non è nota.

Distribuzione: non si conosce il volume di distribuzione umano della betaistina dicloridrato. La betaistina viene escreta nel latte materno a concentrazioni simili a quelle trovate nel plasma.

Il legame della betaistina con le proteine del plasma umano è stato misurato con la dialisi all'equilibrio. Il legame alle proteine plasmatiche umane è inferiore al 5%.

Metabolismo: la betaistina dicloridrato è rapidamente metabolizzata dal fegato nel principale metabolita inattivo, acido 2-piridilacetico, e in dimetil-betaistina [2-(2-amminoetilpiridina)].

Eliminazione: l'escrezione della betaistina avviene quasi interamente (85% – 90%) nelle urine entro 24 ore. La betaistina viene escreta quasi completamente nel principale metabolita nelle urine. Nelle urine si rinvenivano solo tracce di desmetil-betaistina dicloridrato. L'eliminazione biliare non è una via di eliminazione significativa dell'agente attivo né di alcuno dei suoi metaboliti.

Bioequivalenza

La bioequivalenza tra Betavert N e il medicinale originatore si basa sull'approccio del sistema di classificazione biofarmaceutica (BCS) (*biowaiver*). Le condizioni per l'idoneità di questo caso di *biowaiver* (esenzione dall'esecuzione di studi di bioequivalenza) sono state discusse tenendo conto di: solubilità, dissoluzione e assorbimento/permeabilità.

I risultati dello studio di solubilità hanno mostrato un'elevata solubilità della sostanza attiva in un ampio intervallo di valori di pH.

Considerando il test di dissoluzione, entrambi i dosaggi del prodotto in esame possono essere classificati come "compresse a dissoluzione molto rapida". La sostanza medicinale si scioglie completamente e rapidamente indipendentemente dal mezzo applicato.

La valutazione della permeabilità e dell'assorbimento della sostanza attiva è stata ottenuta da uno studio di bioequivalenza e di bilancio di massa *in vivo*.

Gli studi BCS della sostanza betaistina e delle formulazioni presentate insieme alle proprietà della sostanza medicinale (indice terapeutico, sicurezza e completo assorbimento) e delle formulazioni (composizione) hanno fornito un solido sostegno per rinunciare a studi di BE *in vivo* per Betavert N. Inoltre, la betaistina

soddisfa i requisiti normativi per concedere un'esenzione dall'esecuzione di studi di equivalenza, che viene assegnata al gruppo di composti ad alta solubilità e completo assorbimento - in conformità alla classe I del sistema di classificazione biofarmaceutica.

Il CHMP, considerati questi dati, ha stabilito che la betaistina dicloridrato può essere assegnata alla classe altamente solubile secondo il sistema di classificazione biofarmaceutica, classe I.

Efficacia clinica/ sicurezza

L'efficacia e la sicurezza della betaistina dicloridrato nel trattamento dei sintomi associati alla malattia di Menière sono state dimostrate in studi preclinici e clinici. Non vengono forniti o richiesti nuovi dati di sicurezza. Anche lo studio di farmacocinetica non ha rivelato problemi di sicurezza.

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato dei documenti che hanno fornito una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza. È stata presentata una dichiarazione, firmata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dall'addetto qualificato alla farmacovigilanza, nella quale è indicato che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dispone dei servizi di un addetto qualificato responsabile della farmacovigilanza e dei mezzi necessari per la segnalazione di eventuali reazioni avverse osservate nella Comunità o in un paese terzo.

Lo Stato membro di riferimento ritiene che il sistema di farmacovigilanza descritto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio soddisfa i requisiti descritti nel volume 9A della disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea e fornisce prove sufficienti del fatto che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dispone dei servizi di un addetto qualificato responsabile della farmacovigilanza e dei mezzi necessari per la segnalazione di eventuali reazioni avverse che si sospetta si sviluppino nella Comunità o in un paese terzo.

Valutazione rischi-benefici

La valutazione rischi-benefici è positiva.

Il meccanismo d'azione di betaistina dicloridrato non è del tutto chiaro, ma il prodotto è sul mercato UE da molto tempo, quindi si potrebbe concludere che il suo impiego è ben consolidato e che la sua efficacia è dimostrata.

Si sconsiglia l'uso del preparato di Betaistina nei bambini e negli adolescenti a causa dell'assenza di dati sulla sicurezza e l'efficacia. Inoltre sono ben note le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche non cliniche della betaistina dicloridrato.

La solubilità della sostanza medicinale e la rapida velocità di dissoluzione del medicinale sono state dimostrate.

In conclusione, considerando l'assorbimento associato all'elevata permeabilità, il CHMP ritiene giustificata l'assegnazione della betaistina dicloridrato alla classe I del BCS. Di conseguenza, il medicinale è ammissibile per l'approccio di esenzione dall'esecuzione di studi di bioequivalenza basato sul sistema BCS.

MOTIVI DEL PARERE POSITIVO

Il CHMP ha deciso che betaistina dicloridrato può essere classificata come classe I secondo il sistema di classificazione biofarmaceutica. Il prodotto è considerato un bioequivalente del medicinale originatore e il rapporto rischi-benefici è ritenuto positivo.

Il CHMP ha raccomandato la concessione della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio per Betavert N e denominazioni associate (cfr. Allegato I).

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO
ILLUSTRATIVO**

Gli stampati validi (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Etichettatura e Foglio Illustrativo) corrispondono a quelli valutati durante la procedura di referral al CMD(h).