

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ, PAREIŠKĖJŲ,
REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

Valstybė narė ES/EEE	Registravimo liudijimo turėtojas	Pareiškėjas	Sugalvotas pavadinimas Pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo būdas
Austrija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	tabletės	Vartoti per burną
Austrija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	tabletės	Vartoti per burną
Bulgarija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	tabletės	Vartoti per burną
Bulgarija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	tabletės	Vartoti per burną
Čekijos Respublika		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija	Vertisan® 8 mg Tableta	8 mg	tabletės	Vartoti per burną
Čekijos Respublika		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija	Vertisan® 16 mg Tableta	16 mg	tabletės	Vartoti per burną
Vokietija	HENNIG ARZNEIMITTEL		Betavert® N 8 mg	8 mg	tabletės	Vartoti per burną

Valstybė narė ES/EEE	Registravimo liudijimo turėtojas	Pareiškėjas	Sugalvotas pavadinimas Pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo būdas
	GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija		Tabletten			
Vokietija	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija		Betavert [®] N 16 mg Tabletten	16 mg	tabletės	Vartoti per burną
Vengrija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija	Vertisan [®] N 8 mg Tabletta	8 mg	tabletės	Vartoti per burną
Vengrija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija	Vertisan [®] N 16 mg Tabletta	16 mg	tabletės	Vartoti per burną
Lenkija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija	Vertisan 8	8 mg	tabletės	Vartoti per burną
Lenkija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija	Vertisan 16	16 mg	tabletės	Vartoti per burną
Rumunija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main	Vertisan [®] 8 mg Comprimata	8 mg	tabletės	Vartoti per burną

Valstybė narė ES/EEE	Registravimo liudijimo turėtojas	Pareiškėjas	Sugalvotas pavadinimas Pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo būdas
		Vokietija				
Rumunija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija	Vertisan® 16 mg Comprimat	16 mg	tabletės	Vartoti per burną
Slovakijos Respublika		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	tabletės	Vartoti per burną
Slovakijos Respublika		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vokietija	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	tabletės	Vartoti per burną

II PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR PAGRINDAS PRIIMTI TEIGIAMĄ NUOMONĘ

MOKSLINĖS IŠVADOS

BENDRA BETAVERT N IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ (ŽR. I PRIEDĄ) MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA

Betahistinas yra histamino analogas, vartojamas gydant galvos svaigimą, susijusį su vestibulinio aparato funkciniais sutrikimais, sergant Menjero sindromu.

Vaistas pirmtakas yra Betaserc® 8, tiekiamas 8 mg tabletėmis. Vaisto pirmtako rinkodaros teisės turėtojas yra Nyderlanduose įsikūrusi bendrovė „Solvay Pharma B.V.“.

Ši procedūra susijusi su vaistiniu preparatu Betavert N – generine betahistino dihydrochlorido tablečių versija.

Betavert N buvo patvirtintas Europos Sąjungoje, 2007 m. balandžio 18 d. vykusios savitarpio pripažinimo procedūros metu. Joje dalyvavo Vokietija kaip referencinė valstybė narė ir 7 susijusios valstybės narės: Austrija, Bulgarija, Čekijos Respublika, Vengrija, Lenkija, Rumunija ir Slovakija. Betavert N rinkodaros teisės turėtojas yra „Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG“.

Rinkodaros teisės turėtojas įrodė, kad Betavert N („Hennig Arzneimittel GmbH“, Vokietija) ir vaistas pirmtakas, Betaserc® 8 („Duphar“, Jungtinė Karalystė), yra biologiškai lygiaverčiai po vienkartinio dozės davimo. Tai buvo padaryta atlikus biologinio lygiavertiškumo tyrimą, kurio metu tirtos pagrindinio metabolito koncentracijos šlapime, ir pagalbinis tyrimas *in vitro*, atliktus vykstant nacionalinei rinkodaros teisės suteikimo procedūrai, ir prieita prie išvados, kad pateisinama atsisakyti tolesnių biologinio lygiavertiškumo tyrimų su savanoriais.

Čekijos Respublika priėjo išvadą, kad preparatų biologinis lygiavertiškumas nebuvo tinkamai įrodytas *in vivo* dėl analitinio metodo pasirinkimo. Klausimas buvo perduotas CMD(h) koordinavimo grupei, o referencinė valstybė narė atliko vertinimą. Kadangi 60-tą dieną jokio susitarimo nepasiekta, procedūra perduota CHMP. CHMP įvertino dokumentaciją ir turimus duomenis, taip pat prieštaraujančių susijusių valstybių narių iškeltas problemas.

Kritinis įvertinimas

CHMP paprašė rinkodaros teisės turėtojo aiškiai įrodyti Betavert N ir vaisto pirmtako biologinį lygiavertiškumą.

Rinkodaros teisės turėtojas įrodė biologinį lygiavertiškumą, pateikęs dviejų tipų duomenis: biologinio lygiavertiškumo tyrimą *in vivo*, kurio metu įvertintos pagrindinio metabolito koncentracijos šlapime, bei biologinio lygiavertiškumo ir biologinio prieinamumo tyrimus *in vitro*, atliktus vadovaujantis Biofarmacinės klasifikacijos sistema.

Vaistinės medžiagos tirpumas ir didelis vaistinio preparato tirpimo greitis jau buvo neginčijamai įrodyti.

Manoma, jog 2-piridilacto rūgšties (PAA) – betahistino aktyvaus metabolito – koncentracijų nustatymas iš šlapimo mėginių nėra naujausias tyrimo metodas, jų nustatymas iš žmogaus plazmos mėginių būtų tinkamesnis.

Kokybės aspektai

Vaistinė medžiaga

Veiklioji medžiaga, betahistino hidrochloridas, aprašyta Europos farmakopėjoje (Ph. Eur.). CHMP nusprendė, kad betahistino cheminė ir farmacinė dokumentacija ir ekspertų ataskaita, atsižvelgiant į dabartinius ES norminius reikalavimus, yra pakankamos kokybės.

Vaistinės medžiagos kontroliniai tyrimai ir specifikacijos parengtos tinkamai.

6 mėnesių pagreitinto stabilumo tyrimo (40°C/ 75 % RH) ir iki 5 metų trukmės kontroliuojamo stabilumo tyrimo kambario temperatūros sąlygomis metu nepastebėta jokių žymių pokyčių. Remdamasis šiais tyrimais, CHMP pasiūlė 5 metų laikotarpį betahistino hidrochloridui pakartotinai ištirti.

Vaistinis preparatas

Vaistinio preparato specifikacijoje nurodyti parametrai atitinka šiai dozavimo formai keliamus reikalavimus. Analitinių metodų patikimumo vertinimai pateikti. Analitiniai duomenys pateikti, pagalbinių medžiagų pasirinkimas pagrįstas ir jų funkcijos paaiškintos.

Analizės rezultatai rodo, kad gatavi vaistiniai preparatai atitinka siūlomas specifikacijas.

Atliekant stabilumo tyrimus naudotos sąlygos atitinka VICH stabilumo tyrimų gairės reikalavimus. Vaistinio preparato kontroliniai tyrimai ir specifikacijos parengtos tinkamai.

Neklinikiniai aspektai

Betahistinas yra endogeninio histamino struktūrinis analogas. Jo tikslus biocheminis veikimo mechanizmas bei receptorių specifiskumas ir giminingumas iki šiol nebuvo išaiškinti.

Betahistino farmakologinės, farmakokinetinės ir toksikologinės savybės yra gerai žinomos. Kadangi betahistinas yra plačiai vartojama, gerai žinoma veiklioji medžiaga, jokių tolesnių tyrimų nereikalaujama, o rinkodaros teisės turėtojas jų nepateikia. CHMP sutiko, kad neklinikiniu požiūriu nebuvo jokių prieštaravimų dėl Betavert N 8 mg ir Betavert N 16 mg patvirtinimo.

Klinikiniai aspektai

Farmakokinetika

Gryno betahistino dihidrochlorido koncentracija organizme negalėjo būti patikimai nustatyta.

Absorbcija. Išgėrus tabletę, betahistino dihidrochloridas greitai ir visiškai absorbuojamas. Nevalgiusiems savanoriams išgėrus tabletę, „C14“ pažymėto betahistino dihidrochlorido koncentracijos plazmoje pasiekia maksimumą maždaug po valandos. Betahistino dihidrochlorido absoliutus biologinis prieinamumas nežinomas.

Pasiskirstymas. Betahistino dihidrochlorido pasiskirstymo tūris žmogaus organizme nežinomas. Į krūties pieną patenkančios betahistino koncentracijos panašios į aptinkamas plazmoje.

Betahistino junginasis su žmogaus plazmos baltymais įvertintas taikant pusiausvyros dializės metodą.

Junginasis su žmogaus plazmos baltymais siekia mažiau nei 5 %.

Metabolizmas. Betahistino dihidrochloridas greitai metabolizuojamas kepenyse į neaktyvų pagrindinį metabolitą, 2-piridilacto rūgštį ir demetil-betahistino [2-(2 aminoetilpiridiną)].

Šalinimas. Beveik visas (85 %–90 %) betahistinas pasišalina su šlapimu per 24 valandas. Beveik visas betahistinas pašalinamas su šlapimu kaip pagrindinis metabolitas. Šlapime aptinkami tik demetil-betahistino dihidrochlorido pėdsakai. Šalinimas su tulžimi nėra vienas iš pagrindinių veikliosios medžiagos ar jos metabolitų šalinimo kelių.

Biologinis lygiavertiškumas

Betavert N ir vaisto pirmtako biologinis lygiavertiškumas pagrįstas taikant Biofarmacinės klasifikacijos sistemos metodą (procedūra, pagal kurią atliekama valstybinė generinio vaistinio preparato registracija, remiantis Biofarmacinės klasifikacijos sistema ir biologinio lygiavertiškumo tyrimais *in vitro*, naudojant tirpimo greičio tyrimą, angl. *biowaiver*). Šios procedūros tinkamumo sąlygos buvo aptartos atsižvelgiant į šiuos veiksnius: veikliosios medžiagos tirpumą, tirpimo greitį ir absorbciją bei pralaidumą.

Tirpumo tyrimo rezultatai parodė didelį veikliosios medžiagos tirpumą plačiame pH diapazone.

Remiantis tirpimo greičio tyrimu, abiejų stiprumų tiriamojo preparato tabletės galima klasifikuoti kaip „labai greitai tirpstančias tabletes“. Vaistinė medžiaga greitai ir visiškai ištirpsta nepaisant tirpinimui naudotos terpės.

Veikliosios medžiagos pralaidumas ir absorbcija įvertinti remiantis biologinio lygiavertiškumo ir masės balanso tyrimu *in vivo*.

Pagal Biofarmacinės klasifikacijos sistemą atlikti betahistino ir jo mišinių tyrimai pateikiami šiame dokumente kartu su veikliosios medžiagos savybėmis (terapinis indeksas, saugumas ir visiška absorbcija) ir mišiniais (sudėtimi) suteikė tvirtą pagrindą atsakyti Betavert N biologinio lygiavertiškumo tyrimų *in vivo*. Be to, betahistinas atitinka norminius reikalavimus, taikomus norint gauti leidimą registruoti vaistinį preparatą remiantis biologinio lygiavertiškumo tyrimais *in vitro*, kadangi yra priskiriamas labai tirpių ir visiškai absorbcija pasižyminčių junginių grupei ir atitinka Biofarmacinės klasifikacijos sistemos I klasę.

Apsvarstęs šiuos duomenis, CHMP padarė išvadą, kad betahistino dihidrochloridą galima priskirti didelio tirpumo junginių klasei pagal Biofarmacinės klasifikacijos sistemos I klasę.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Betahistino dihidrochlorido veiksmingumas ir saugumas gydant Menjero ligos simptomus įrodytas ikiklinikiniais ir klinikiniais tyrimais. Naujų saugumo tyrimų duomenų nepateikiama ir jų nereikia. Farmakokinetinis tyrimas taip pat neatskleidė jokių saugumo problemų.

Farmakologinio budrumo sistema

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė dokumentus, kuriuose išdėstytas išsamus farmakologinio budrumo sistemos aprašymas. Pateiktas rinkodaros teisės turėtojo ir kvalifikuoto asmens, atsakingo už farmakologinį budrumą, pasirašytas pareiškimas, kuriame nurodoma, kad rinkodaros teisės turėtojas naudoja kvalifikuoto asmens, atsakingo už farmakologinį budrumą, paslaugomis ir turi reikiamų priemonių pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, pasitaikančias Bendrijoje arba trečiosiose šalyse.

Referencinė valstybė narė mano, kad rinkodaros teisės turėtojo aprašyta farmakologinio budrumo sistema atitinka Bendrijos Žmonėms skirtų vaistų farmakologinio budrumo taisyklių 9A tome išdėstytus reikalavimus ir pakankamai įrodo, kad rinkodaros teisės turėtojas naudoja kvalifikuoto asmens, atsakingo už farmakologinį budrumą, paslaugomis ir turi reikiamų priemonių pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, pasitaikančias Bendrijoje arba trečiosiose šalyse.

Naudos ir rizikos įvertinimas

Naudos ir rizikos įvertinimas yra teigiamas.

Betahistino dihidrochlorido veikimo mechanizmas nėra visiškai aiškus, tačiau šiuo preparatu ES rinkoje prekiaujama seniai, todėl galima daryti išvadą, kad jis plačiai vartojamas ir jo veiksmingumas yra įrodytas. Betahistino preparato nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka. Neklinikinės farmakodinaminės, farmakokinetinės ir toksikologinės betahistino dihidrochlorido savybės taip pat gerai žinomos.

Vaistinės medžiagos tirpumas ir didelis vaistinio preparato tirpimo greitis buvo įrodyti.

Apibendrinant CHMP, atsižvelgdamas į absorbcijos ir didelio pralaidumo santykį, mano, jog betahistino dihidrochlorido priskyrimas Biofarmacinės klasifikacijos sistemos I klasei yra pagrįstas. Todėl vaistiniam preparatui gali būti taikomas Biofarmacinės klasifikacijos sistema pagrįstas registravimo remiantis biologinio lygiavertiškumo tyrimais *in vitro* metodas.

PAGRINDAS PRIIMTI TEIGIAMĄ NUOMONĘ

CHMP nusprendė, kad betahistino dihidrochloridą galima priskirti I klasei pagal Biofarmacinės klasifikacijos sistemą. Laikoma, kad preparatas yra biologiškai lygiavertis vaistui pirmtakui, o naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

CHMP rekomendavo suteikti Betavert N ir susijusių pavadinimų vaistų rinkodaros teisę (-es) (žr. I priedą).

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

Galiojanti lankstinuko apie produkto savybes, žymėjimą ir pakuotę santrauka yra paskutinė versija, sudaryta Koordinacijos grupės procedūros metu.