

I. PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA(S), STIPRUMS(-I),
LIETOŠANAS VEIDS(-I), PIETEIKUMA IESNIEDZĒJS(-I) UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS(-
U) ĪPAŠNIEKS(-I) DALĪBVALSTĪS**

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Pieteikuma iesniedzējs	(Piešķirtais) nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Lietošanas veids
Austrija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Austrija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Bulgārija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Bulgārija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Čehija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija	Vertisan® 8 mg Tableta	8 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Čehija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija	Vertisan® 16 mg Tableta	16 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Vācija	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG		Betavert® N 8 mg Tabletten	8 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Pieteikuma iesniedzējs	(Piešķirtais) nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Lietošanas veids
	Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija					
Vācija	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija		Betavert® N 16 mg Tabletten	16 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Ungārija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija	Vertisan® N 8 mg Tabletta	8 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Ungārija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija	Vertisan® N 16 mg Tabletta	16 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Polija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija	Vertisan 8	8 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Polija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija	Vertisan 16	16 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Rumānija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija	Vertisan® 8 mg Comprimat	8 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Rumānija		HENNIG ARZNEIMITTEL	Vertisan® 16 mg	16 mg	tabletes	iekšķīgai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Pieteikuma iesniedzējs	(Piešķirtais) nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Lietošanas veids
		GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija	Comprimat			lietošanai
Slovākija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai
Slovākija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Vācija	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	tabletes	iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN POZITĪVA ATZINUMA PAMATOJUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

BETAVERT N UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

Betahistīns ir histamīna analogs, ko indicē reiboņu ārstēšanai, kas saistīti ar vestibulārā aparāta funkcionāliem traucējumiem Menjēra simptomu kompleksa gadījumā.

Sākotnējās zāles ir *Betaserc*® 8, kas pieejamas 8 mg tabletēs. Sākotnējo zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieks ir *Solvay Pharma B.V.*, kas atrodas Nīderlandē.

Šī procedūra ir par *Betavert N* – betahistīna dihidrochlorīda tablešu ģenērisku variantu.

Eiropas Savienībā *Betavert N* apstiprinātas 2007. gada 18. aprīlī savstarpējās atzīšanas procedūrā (SAP), kurā Vācija bija atsauces dalībvalsts, savukārt septiņas saistītās dalībvalstis bija: Austrija, Beļģija, Čehija, Ungārija, Polija, Rumānija un Slovākija. *Betavert N* reģistrācijas apliecības īpašnieks ir *Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG*.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzrādīja, ka *Betavert N* (*Hennig Arzneimittel GmbH*, Vācija) un sākotnējās zāles *Betaserc*® 8 (*Duphar*, Apvienotā Karaliste) ir bioekvivalentas pēc vienas lietošanas reizes. Tas tika noteikts bioekvivalences pētījumos, nosakot galvenā metabolīta koncentrāciju urīnā, un atbalsta *in vitro* pētījumos, kas tika veikti valsts reģistrācijas procedūras laikā, kas ļāva secināt, ka atteikšanās no turpmākiem bioekvivalences pētījumiem ar brīvprātīgo iesaistīšanos ir pamatota.

Čehija izsecināja, ka bioekvivalence nav pietiekoši pierādīta *in vivo* analītiskās metodes izvēles dēļ. Šis jautājums tika nodots savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (CMD(h)) izskatīšanai, un novērtējumu veica atsauces dalībvalsts. Tā kā nevarēja panākt vienošanos 60. dienā, lieta tika nodota Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*). *CHMP* novērtēja dokumentus un pieejamos datus, tostarp arī saistītās dalībvalsts pacelto jautājumu par iebildumiem.

Kritiskais novērtējums

CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam skaidri pierādīt *Betavert N* un sākotnējo zāļu bioekvivalenci.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks pierādīja bioekvivalenci ar divu veidu datiem: *in vivo* BE-pētījumu (bioekvivalences pētījums) ar urīna mērījumiem un *in vitro* pētījumiem par BA/BE, kas pamatojās uz biofarmācijas klasifikācijas sistēmu (*BCS*).

Aktīvās vielas šķīdība un ātrs zāļu šķīšanas ātrums bija jau neapstrīdami pierādīti.

Urīna paraugos noteiktā 2-piridiletīkskābe (*PAA*) (betahistīna aktīvs metabolīts) netika uzskatīta par modernu metodi. Piridiletīkskābes mērījums cilvēku plazmā būtu bijis piemērotāks.

Kvalitātes aspekti

Aktīvā viela

Aktīvā viela betahistīna hidrochlorīds ir aprakstīts Eiropas farmakopejā. *CHMP* uzskatīja, ka betahistīna ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un eksperta ziņojums ir pietiekami kvalitatīvi, ņemot vērā pašreizējās Eiropas normatīvās prasības.

Kontroles testi un aktīvās vielas produkta specifiskācijas bija pienācīgi izstrādātas.

Nekādas nozīmīgas izmaiņas netika novērotas sešu mēnešu ilgā paātrinātā stabilitātes pētījumā (40°C/75% RH) un līdz piecu gadu ilgā kontrolētā telpas temperatūras stabilitātes pētījumā. Pamatojoties uz šiem pētījumiem, *CHMP* ierosināja atkārtotu piecus gadus ilgu betahistīna hidrochlorīda pārbaudi.

Zāles

Zāļu specifiskācijās ietverti atbilstoši parametri šim devu veidam. Tika uzrādīta analītisko metožu validācija. Analītiskie dati tika iesniegti, palīgvielu izvēle tika attaisnota, un to funkcijas izskaidrotas.

Analīžu rezultāti pierāda, ka gatavie produkti atbilst ierosinātajām specifiskācijām.

Stabilitātes pētījumos izmantotie apstākļi ir saskaņā ar Starptautiskās saskaņošanas konferences (ICH) stabilitātes vadlīniju. Kontroles testi un zāļu specifiskācijas bija pienācīgi izstrādātas.

Nekliniskie aspekti

Betahistīns ir strukturāls endogēnā histamīna analogs. Tā precīzs bioķīmiskais darbības mehānisms, kā arī tā receptoru specifika un līdzība līdz šim nav noskaidrota.

Betahistīna farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Tā kā betahistīns ir plaši izmantota, labi zināma aktīvā viela, papildu pētījumi nav nepieciešami, un reģistrācijas apliecības īpašnieks tos nenodrošina. CHMP piekrita, ka nav iebildumu apstiprināt *Betavert N 8 mg* un *Betavert N 16 mg* no neklīniskā viedokļa.

Klīniskie aspekti

Farmakokinētika

Tīru betahistīna dihidrohlorīda daudzumu cilvēka organismā nevar droši noteikt.

Absorbcija: lietojot betahistīna dihidrohlorīdu iekšķīgi, tas ātri un pilnībā uzsūcās. Brīvprātīgajiem tukšā dūšā maksimālā C14 marķētā betahistīna dihidrohlorīda koncentrācija plazmā tika sasniegta apmēram vienu stundu pēc perorālas lietošanas. Absolūta betahistīna dihidrohlorīda biopieejamība nav zināma.

Izplatība: betahistīna dihidrohlorīda izplatības daudzums cilvēka organismā nav zināms. Betahistīns izdalās mātes pienā tādās koncentrācijās, kas līdzīgas plazmā atrodamajām koncentrācijām.

Betahistīna saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem ir noteikta ar līdzsvara dialīzes metodi. Cilvēka plazmas proteīnu saistīšanās spēja ir zem 5%.

Metabolisms: betahistīna dihidrohlorīds ātri metabolizējas aknās par neaktīvu lielāko metabolītu, 2-piridiletiķskābi un demetil-betahistīnu [2-(2 aminoetilpiridīns)].

Izdalīšanās: betahistīns gandrīz pilnībā (85% – 90%) izdalās ar urīnu 24 stundu laikā. Betahistīns izdalās gandrīz pavisam kā lielākais metabolīts urīnā. Vienīgās desmetil-betahistīna dihidrohlorīda pēdas atrodamas urīnā. Izdalīšanās ar žulti nav nozīmīgs aktīvās vielas vai tās metabolītu izdalīšanās veids.

Bioekvivalence

Bioekvivalence starp *Betavert N* un sākotnējām zālēm balstās uz biofarmācijas klasifikācijas sistēmas (BCS) pieeju (atteikšanās tiesības no *in vivo* bioekvivalences pētījumiem). Atbilstības nosacījumi šīm atteikšanās tiesībām no *in vivo* bioekvivalences pētījumiem ir apspriesti, ņemot vērā: šķīdību, šķīšanu un absorbciju/caurlaidību.

Šķīdības pētījuma rezultāti uzrādīja lielu aktīvās vielas šķīdību plašā pH diapazonā.

Ņemot vērā šķīšanas pārbaudi, testa produktu var klasificēt kā „ļoti ātri šķīstošas tabletes”. Aktīvā viela pilnībā un ātri izšķīst neatkarīgi no pielietojamā līdzekļa.

Aktīvās vielas caurlaidība un absorbcija tika novērtēta pēc bioekvivalences un masas līdzsvara pētījuma *in vivo*.

Betahistīna vielas, šeit uzrādīto formulējumu, aktīvās vielas īpašību (terapeitiskā indeksa, drošuma un pilnīgas absorbcijas) un formulējumu (sastāva) BCS pētījumi nodrošināja spēcīgu pamatojumu tam, lai atteiktos no *Betavert N in vivo* BE pētījumiem. Turklāt betahistīns atbilst normatīvajām prasībām, lai piešķirtu tam atteikšanās tiesības no *in vivo* bioekvivalences pētījumiem, pieskaitot to pie preparātu grupas ar augstu šķīdību un pilnīgu absorbciju – atbilstoši BCS I klasei.

Ņemot vērā šos datus, CHMP secināja, ka betahistīna dihidrohlorīdu var pieskaitīt ļoti šķīstošo vielu klasei saskaņā ar biofarmācijas klasifikācijas sistēmas I klasi.

Klīniskais iedarbīgums un drošums

Betahistīna dihidrohlorīda iedarbīgums un drošums Menjēra slimības simptomu ārstēšanā pierādīts pirmsklīniskajos un klīniskajos pētījumos. Jauni drošuma dati nav iesniegti un nav nepieciešami.

Farmakokinētiskajā pētījumā arī neatklājās nekādas problēmas saistībā ar drošumu.

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza dokumentus, kuros sīki izklāstīts farmakovigilances sistēmas apraksts. Ir iesniegts reģistrācijas apliecības īpašnieka un kvalificēta farmakovigilances eksperta parakstīts

paziņojums, kurā norādīts, ka reģistrācijas apliecības īpašniekam ir pieejami kvalificēta farmakovigilances eksperta pakalpojumi un nepieciešamie līdzekļi, lai paziņotu par iespējamo nevēlamo blakusparādību rašanos Kopienā vai trešā valstī.

Atsauces dalībvalsts uzskata, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka aprakstītā farmakovigilances sistēma atbilst prasībām, kas norādītas Eiropas Savienības zāļu tiesiskā regulējuma 9A sējumā, un ka tajā ir ietverti atbilstoši pierādījumi tam, ka reģistrācijas apliecības īpašniekam ir pieejami nepieciešamie līdzekļi tam, lai paziņotu par iespējamo nevēlamo blakusparādību rašanos Kopienā vai trešā valstī.

Ieguvuma un riska novērtējums

Ieguvuma un riska novērtējums ir labvēlīgs.

Betahistīna dihidrohlorīda darbības mehānisms nav pilnībā skaidrs, bet zāles ES tirgū ir ilgu laiku, tādēļ var secināt, ka to lietošanas veids ir labi izstrādāts un efektivitāte - pierādīta.

Betahistīna preparāta lietošana nav ieteicama bērniem un pusaudžiem drošuma un efektivitātes datu trūkuma dēļ. Betahistīna dihidrohlorīda neklīniskās farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības arī ir labi zināmas.

Aktīvās vielas šķīdība un ātrs zāļu šķīšanas ātrums ir pierādīti.

Tātad, ņemot vērā absorbciju, kas savstarpēji saistās ar lielo caurlaidību, *CHMP* pamato betahistīna dihidrohlorīda pieskaitīšanu *BCS* I klasei. Rezultātā šīs zāles ir piemērotas uz *BCS* balstītai pieejai par atteikšanās tiesībām no *in vivo* bioekvivalences pētījumiem.

POZITĪVA ATZINUMA PAMATOJUMS

CHMP secināja, ka saskaņā ar biofarmācijas klasifikācijas sistēmu betahistīna dihidrohlorīdu var klasificēt kā I klasi. Zāles ir uzskatāmas par bioekvivalentām ar sākotnējām zālēm, un ieguvuma un riska attiecība uzskatāma par labvēlīgu.

CHMP ieteikusi *Betavert N* un radniecīgo nosaukumu zāļu reģistrācijas apliecības (-u) izsniegšanu (skatīt I pielikumu).

PIELIKUMS III
ZĀĻU APRAKSTS,
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Spēkā esošais zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir to pēdējais variants, kas iegūts Koordinācijas grupu procedūras laikā.