

## **ANNESS I**

**LISTA TA' L-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA (GHAMLIET FARMAĊEWTIĊI),  
QAWWA (QAWWIET) TAL-PRODOTT(I) MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, L-  
APPLIKANT(I), ID-DETENTUR(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-  
ISTATI MEMBRI**

| <b>Stat Membru UE/ŻEE</b> | <b>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</b> | <b>Applikant</b>                                                                               | <b>Isem (Ivvintat)</b>   | <b>Qawwa</b> | <b>Ghamla Farmaċewtika</b> | <b>Mnejn jinghata</b> |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------|
| L-Awstrija                |                                                             | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja | Vertimen 8 mg Tabletten  | 8 mg         | pilloli                    | Użu orali             |
| L-Awstrija                |                                                             | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja | Vertimen 16 mg Tabletten | 16 mg        | pilloli                    | Użu orali             |
| Il-Bulgarja               |                                                             | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja | Vertisan 8 mg Таблетка   | 8 mg         | pilloli                    | Użu orali             |
| Il-Bulgarja               |                                                             | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja | Vertisan 16 mg Таблетка  | 16 mg        | pilloli                    | Użu orali             |
| Ir-Repubblika Ċeka        |                                                             | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja | Vertisan® 8 mg Tableta   | 8 mg         | pilloli                    | Użu orali             |
| Ir-Repubblika Ċeka        |                                                             | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja | Vertisan® 16 mg Tableta  | 16 mg        | pilloli                    | Użu orali             |
| Il-Ġermanja               | HENNIG ARZNEIMITTEL                                         |                                                                                                | Betavert® N 8 mg         | 8 mg         | pilloli                    | Użu orali             |

| Stat Membru UE/ŻEE | Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq                                           | Applikant                                                                                      | Isem (Ivvintat)                            | Qawwa | Ghamla Farmaċewtika | Mnejn jinghata |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------|---------------------|----------------|
|                    | GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja                     |                                                                                                | Tabletten                                  |       |                     |                |
| Il-Ġermanja        | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja |                                                                                                | Betavert <sup>®</sup> N 16 mg<br>Tabletten | 16 mg | pilloli             | Użu orali      |
| L-Ungerija         |                                                                                                | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja | Vertisan <sup>®</sup> N 8 mg<br>Tabletta   | 8 mg  | pilloli             | Użu orali      |
| L-Ungerija         |                                                                                                | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja | Vertisan <sup>®</sup> N 16 mg<br>Tabletta  | 16 mg | pilloli             | Użu orali      |
| Il-Polonja         |                                                                                                | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja | Vertisan 8                                 | 8 mg  | pilloli             | Użu orali      |
| Il-Polonja         |                                                                                                | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja | Vertisan 16                                | 16 mg | pilloli             | Użu orali      |
| Ir-Rumanija        |                                                                                                | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main                | Vertisan <sup>®</sup> 8 mg<br>Comprimata   | 8 mg  | pilloli             | Użu orali      |

| <b>Stat Membru UE/ŻEE</b> | <b>Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq</b> | <b>Applikant</b>                                                                               | <b>Isem (Ivvintat)</b>    | <b>Qawwa</b> | <b>Ghamla Farmaċewtika</b> | <b>Mnejn jinghata</b> |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------|
|                           |                                                             | Il-Ġermanja                                                                                    |                           |              |                            |                       |
| Ir-Rumanija               |                                                             | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja | Vertisan® 16 mg Comprimat | 16 mg        | pilloli                    | Użu orali             |
| Ir-Repubblika Slovakkja   |                                                             | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja | Vertisan® 8 mg Tablety    | 8 mg         | pilloli                    | Użu orali             |
| Ir-Repubblika Slovakkja   |                                                             | HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG<br>Liebigstraße 1 – 2<br>65439 Flörsheim/Main<br>Il-Ġermanja | Vertisan® 16 mg Tablety   | 16 mg        | pilloli                    | Użu orali             |

## **ANNESS II**

### **KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GĦAL OPINJONI POŻITTIVA**

## KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

### SOMMARJU TOTALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' BETAVERT N U ISMIJIET ASSOĊJATI (ARA ANNESS I)

Betahistine huwa analogu tal-istamina, li huwa indikat fil-kura tal-isturdament assoċjat ma' disturbi fil-funzjoni tal-apparat vestibulari fil-kuntest tal-kumpless tas-sintomi ta' Menière.

Il-prodott originatur huwa Betaserc® 8 li jigi f'pilloli ta' 8 mg. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) tal-originatur huwa Solvay Pharma B.V. stabbilit fl-Olanda.

Din il-proċedura tikkonċerna Betavert N, verżjoni ġenerika ta' pilloli ta' betahistine dihydrochloride.

Betavert N kien approvat fl-UE, fit-18 ta' April 2007, waqt Proċedura ta' Rikonoxximent Reċiproku (Mutual Recognition Procedure - MRP) bil-Ġermanja bħala Stat Membru ta' Referenza (RMS) flimkien ma' 7 Stati Membri Konċernati (CMS): AT, BG, CZ, HU, PL, RO u SK. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ta' Betavert N huwa Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG

Il-MAH wera li Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, il-Ġermanja) u l-originatur, Betaserc® 8 (Duphar, Renju Unit), huma bijoekwivalenti wara għotja waħda. Dan sar permezz ta' studju ta' bijoekwivalenza li investiga l-livelli ta' awrina tal-metabolit ewlieni u permezz ta' studji ta' appoġġ in vitro, imwettqa matul il-proċedura tal-awtorizzazzjoni nazzjonali, li wasslu għall-konklużjoni li r-rinunzja għal aktar studji ta' bijoekwivalenza fil-volontiera umani hija ġġustifikata.

Ir-Repubblika Ċeka waslet għall-konklużjoni li l-bioekwivalenza ma ntwerietx kif jixraq invivo minhabba l-għażla tal-metodu analitiku. Il-kwistjoni ġiet riferuta lis-CMD(h) u l-RMS wettaq evalwazzjoni. Minhabba li sal-Ġurnata 60 ma kien intlaħaq l-ebda ftehim, il-proċedura ġiet riferuta lis-CHMP. Is-CHMP evalwa l-fajl u d-dejta disponibbli, inkluż il-kwistjoni mqajma mis-CMS li kien qed joġġezzjona.

#### *Evalwazzjoni kritika*

Is-CHMP staqsa lill-MAH biex jagħti prova ċara tal-bioekwivalenza bejn Betavert N u l-originatur.

Il-MAH wera l-bioekwivalenza permezz ta' żewġ tipi ta' dejta: studju BE (studju ta' bioekwivalenza) invivo bil-kejl tal-awrina u studji invitro dwar BA/BE ibbażati fuq is-Sistema ta' Klassifikazzjoni tal-Bijofarmaċewtiċi (Biopharmaceutics Classification System - BCS).

Is-solubbiltà tas-sustanza tal-medicina u r-rata mghaġġla ta' tahlil tal-prodott medicinali kienu diġà ppruvati mingħajr l-iċken dubju.

Id-determinazzjoni ta' 2-Pyridylacetic acid (PAA), **il-metabolit attiv ta' betahistine**, minn kampjuni tal-awrina ma kinitx ikkunsidrata bħala metodu aġġornat, il-kejl ta' PAA fil-plazma umana kien ikun ikkunsidrat aktar xieraq.

#### **Aspetti tal-kwalità**

##### ***Sustanza tal-medicina***

Is-sustanza attiva Betahistine hydrochloride hija deskritta fil-Ph.Eur. Is-CHMP qies id-dokumentazzjoni kimika-farmaċewtika u r-Rapport tal-Esperti, ta' Betahistine, ta' kwalità adegwata meta wiehed jikkunsidra r-rekwiżiti regolatorji Ewropej preżenti.

It-testijiet ta' kontroll u l-ispeċifikazzjonijiet għall-prodott tas-sustanza tal-medicina ġew ifformulati b'mod adegwat.

Ma ġewx osservati bidliet sinifikanti fi studju ta' stabbiltà aċċelerata ta' 6 xhur (40°C/ 75% RH) u fi studju ta' stabbiltà b'temperatura ambjentali kkontrollata sa 5 snin. Abbazi ta' dawn, is-CHMP ppropona perijodu ta' prova mill-ġdid ta' 5 snin għal betahistine hydrochloride.

### ***Prodott tal-mediċina***

L-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott ikopru parametri xierqa għal din il-forma ta' dożaġġ. Ġew ipprezentati validazzjonijiet tal-metodi analitiċi. Ġiet sottomessa dejta analitika u l-għażla tas-sustanzi mhux attivi giet iġġustifikata u l-funzjonijiet tagħhom spjegata.

Ir-rizultati tal-analizi juru li l-prodotti lesti jissodisfaw l-ispeċifikazzjonijiet proposti.

Il-kundizzjonijiet użati fl-istudji tal-istabilità huma skont il-linja gwida tal-istabilità tal-ICH. It-testijiet ta' kontroll u l-ispeċifikazzjonijiet għall-prodott mediċinali ġew ifformulati b'mod adegwat.

### ***Aspetti li mhumiex kliniċi***

Betahistine huwa analogu strutturali tal-istamina endoġena. Il-mod eżatt ta' azzjoni bijokimika tiegħu kif ukoll l-ispeċifità u l-affinità tar-riċettur tiegħu għadhom ma ġewx iċċarati s'issa.

Il-karatteristiċi farmakodinamiċi, farmakokinetiċi u tossikoloġiċi ta' betahistine huma magħrufin sewwa. Minhabba li betahistine huwa sustanza attiva li tintuża b'mod komuni u li hija magħrufa sew, mhumiex meħtieġa studji ulterjuri u l-MAH ma jipprovdi l-ebda wiehed. Is-CHMP qabel li ma kien hemm l-ebda oġġezzjoni għall-approvazzjoni ta' Betavert N 8 mg u Betavert N 16 mg minn lat mhux kliniku.

### ***Aspetti kliniċi***

#### ***Farmakokinetiċi***

Betahistine dihydrochloride pur ma setax jikkwantifika b'mod affidabbli fil-ġisem tal-bniedem.

*Assorbiment:* wara għotja orali, betahistine dihydrochloride jiġi assorbit b'mod mgħaġġel u b'mod shih. Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' plazma ta' betahistine dihydrochloride tikkettjat C14 jintlaħqu bejn wiehed u iehor siegħa wara l-għotja orali f'volontiera sajmin. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' betahistine dihydrochloride mhijiex magħrufa.

*Distribuzzjoni:* Il-volum uman ta' distribuzzjoni ta' betahistine dihydrochloride mhuwiex magħruf.

Betahistine johroġ fil-ħalib tas-sider f'konċentrazzjonijiet simili għal dawk li jinsabu fil-plażma.

It-twaħħil ta' Betahistine mal-proteini tal-plażma uman tkejjel permezz ta' dijaliżi ta' ekwilibriju. It-twaħħil mal-proteina tal-plażma huwa taħt il-5%.

*Metaboliżmu:* Betahistine dihydrochloride huwa metabolizzat malajr fil-fwied għall-metabolit maġġuri mhux attiv, 2-pyridylacetic acid u għal demethyl-betahistine [2-(2-aminoethylpyridine)].

*Eliminazzjoni:* It-tneħħija ta' Betahistine issir kważi kollha (85 % – 90 %) fl-awrina fi żmien 24 siegħa Betahistin jitneħħa kważi kollu bħala l-metabolit maġġuri fl-awrina. Traċċi biss ta' desmethyl-betahistine jiġu rkuprati fl-awrina. L-eliminazzjoni biljari mhijiex rotta sinifikanti ta' eliminazzjoni għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe metabolit tagħha.

#### ***Bijoeqwivalenza***

Il-bijoeqwivalenza bejn Betavert N u l-originatur hija bbażata fuq l-approċċ (biowaiver) tas-Sistema ta' Klassifikazzjoni tal-Bijofarmaċewtiċi (BCS). Il-kundizzjonijiet għall-konvenjenza ta' dan il-biowaiver ġew diskussi filwaqt li ġew ikkunsidrati: is-solubbiltà, it-tahlil, u l-assorbiment/il-permeabilità.

Ir-rizultati tal-istudju tas-solubbiltà wrew solubbiltà għolja tas-sustanza attiva fuq medda wiesgħa ta' pH.

Fil-każ tat-test tat-tahlil, iż-żewġ dożi tal-prodott ta' prova jistgħu jiġu kklassifikati bħala "pilloli li jinħallu malajr hafna". Is-sustanza tal-mediċina tinħall kollha u malajr ikun xi jkun il-mezz applikat.

L-evalwazzjoni tal-permeabilità u l-assorbiment tas-sustanza attiva saret minn studju ta' bijoeqwivalenza u ta' bilanċ tal-massa in vivo.

L-istudji BCS tas-sustanza betahistine u l-formulazzjonijiet ipprezentati hawnhekk flimkien mal-karatteristiċi tas-sustanza tal-mediċina (indiċi terapewtiku, sigurtà u assorbiment totali) u l-formulazzjonijiet (kompożizzjoni) ipprovdew appoġġ sod sabiex ma jsirux aktar studji BE *in vivo* għal Betavert N. Barra minn hekk, betahistine jissodisfa r-rekwiżiti regolatorji għall-għoti ta' biowaver, minhabba li huwa kklassifikat fil-grupp ta' komposti b'solubbiltà għolja u assorbiment totali - b'konformità ma' Klassi I ta' BCS.

Is-CHMP, ikkunsidra dawn id-dejta u kkonkluda li betahistine dihydrochloride jista' jitpoġġa fil-klassi b'solubbiltà għolja skont is-Sistema ta' Klassifikazzjoni tal-Bijofarmaċewtiċi, Klassi I.

#### ***Effikaċja klinika/sigurtà***

L-effikaċja u s-sigurtà ta' betahistine dihydrochloride fil-kura tas-sintomi assoċjati mal-marda ta' Menière

intwerew fi provi ta' qabel l-użu kliniku u ta' waqt l-użu kliniku. La giet ipprovduta dejta tas-sigurtà ġdida u lanqas ma hija meħtieġa. Anki studju PK ma kixef l-ebda kwistjoni ta' sigurtà.

#### *Sistema ta' farmakoviġilanza*

Il-MAH ipprova dokumenti li jistabbilixxu deskrizzjoni dettaljata tas-sistema ta' farmakoviġilanza. Giet ipprovduta dikjarazzjoni ffirmata mil-MAH u l-persuna kwalifikata għall-farmakoviġilanza, li tindika li l-MAH għandu s-servizzi ta' persuna kwalifikata responsabbli għall-farmakoviġilanza u l-mezzi meħtieġa għan-notifika ta' kwalunkwe reazzjoni avversa li tista' ssehh kemm fil-Komunità kif ukoll f'pajjiż terz.

**L-RMS jikkunsidra li s-sistema ta' Farmakoviġilanza kif deskritta mill-MAH tissodisfa r-rekwiżiti kif deskritti fil-Volum 9A tar-Regoli li Jirregolaw il-Prodotti Mediċinali fl-Unjoni Ewropea u tipprova prova adegwata li l-MAH għandu s-servizzi ta' persuna kwalifikata responsabbli għall-farmakoviġilanza u għandu l-mezzi meħtieġa għan-notifika ta' kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata li tista' ssehh kemm fil-Komunità kif ukoll f'pajjiż terz.**

#### **Evalwazzjoni Benefiċċju Riskju**

L-Evalwazzjoni Benefiċċju-Riskji hija waħda pozittiva.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' betahistine dihydrochloride mhuwiex ċar għal kollox iżda l-prodott ilu fis-suq Ewropew għal żmien twil, għaldaqstant jista' jiġi konkluż li l-użu tiegħu huwa stabbilit sew u li l-effikaċja tiegħu hija ppruvata.

Il-preparazzjoni ta' Betahistine mhijiex rakkomandata għall-użu fit-tfal u fl-adolesxenti minhabba nuqqas ta' dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Il-karatteristiċi farmakodinamiċi, farmakokinetiċi u tossikoloġiċi li mhumix kliniċi ta' betahistine dihydrochloride huma magħrufin sew ukoll.

Is-solubbiltà tas-sustanza tal-mediċina u r-rata mghaġġla ta' tahlil tal-prodott tal-mediċina ġew ippruvati.

B'konklużjoni għal dan, meta wiehed jikkunsidra l-assorbiment korrelat ma' permeabbiltà għolja, is-CHMP jikkunsidra l-allokazzjoni ta' betahistine dihydrochloride fi Klassi I tal-BCS bħala ġustifikata. Għaldaqstant il-prodott mediċinali huwa eliġibbli għal approċċ biowaiver ibbażat fuq il-BCS.

## **RAĠUNIJIET GHAL OPINJONI POŻITTIVA**

Is-CHMP kkonkluda li betahistine dihydrochloride jista' jiġi kklassifikat bħala Klassi I skont is-Sistema ta' Klassifikazzjoni tal-Bijofarmaċewtiċi. Il-prodott huwa kkunsidrat bjoekwivalenti għall-originatur, u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa kkunsidrat pożittiv.

Is-CHMP irrakkomanda l-ġoti tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għal Betavert N u ismijiet assoċjati (ara Anness I).

### **ANNESS III**

#### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, l-ittikkettar u l-fuljett ta' tagħrif validi huma l-verżjonijiet finali miksba waqt il-proċedura tal-Grupp tal-Koordinazzjoni.