

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM(EN), STERKTE(N) VAN HET (DE)
GENEESMIDDEL(LEN), TOEDIENINGSWEG(EN), AANVRAGER(S), HOUDER(S) VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Aanvrager	(Fantasie)naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Oostenrijk		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	tabletten	oraal gebruik
Oostenrijk		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	tabletten	oraal gebruik
Bulgarije		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	tabletten	oraal gebruik
Bulgarije		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	tabletten	oraal gebruik
Tsjechië		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland	Vertisan [®] 8 mg Tableta	8 mg	tabletten	oraal gebruik
Tsjechië		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland	Vertisan [®] 16 mg Tableta	16 mg	tabletten	oraal gebruik
Duitsland	HENNIG ARZNEIMITTEL		Betavert [®] N 8 mg	8 mg	tabletten	oraal gebruik

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Aanvrager	(Fantasie)naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
	GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland		Tabletten			
Duitsland	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland		Betavert [®] N 16 mg Tabletten	16 mg	tabletten	oraal gebruik
Hongarije		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland	Vertisan [®] N 8 mg Tabletta	8 mg	tabletten	oraal gebruik
Hongarije		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland	Vertisan [®] N 16 mg Tabletta	16 mg	tabletten	oraal gebruik
Polen		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland	Vertisan 8	8 mg	tabletten	oraal gebruik
Polen		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland	Vertisan 16	16 mg	tabletten	oraal gebruik
Roemenië		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main	Vertisan [®] 8 mg Comprimata	8 mg	tabletten	oraal gebruik

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Aanvrager	(Fantasie)naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
		Duitsland				
Roemenië		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland	Vertisan® 16 mg Comprimate	16 mg	tabletten	oraal gebruik
Slowakije		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	tabletten	oraal gebruik
Slowakije		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Duitsland	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	tabletten	oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR EEN POSITIEF ADVIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN BETAVERT N EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Betahistine is een analogon van histamine dat geïndiceerd is voor de behandeling van vertigo (draaiduizeligheid) gerelateerd aan functiestoornissen van het vestibulum auris binnen het kader van het symptoomcomplex van de ziekte van Ménière.

Het oorspronkelijke middel is Betaserc® 8, dat verkrijgbaar is als tabletten met 8 mg. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is Solvay Pharma B.V., gevestigd in Nederland.

Deze procedure betreft Betavert N, een generieke versie van tabletten met betahistinedihydrochloride.

Betavert N is op 18 april 2007 in de EU goedgekeurd tijdens een procedure van wederzijdse erkenning met Duitsland als rapporterende lidstaat plus zeven betrokken lidstaten: Bulgarije, Hongarije, Oostenrijk, Polen, Roemenië, Slowakije en Tsjechië. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van Betavert N is Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG.

De vergunninghouder heeft aangetoond dat Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, Duitsland) en het oorspronkelijke middel, Betaserc® 8 (Duphar, Verenigd Koninkrijk), na enkelvoudige toediening bio-equivalent zijn. Dit is bewezen door middel van een bio-equivalentieonderzoek waarin de urinespiegels van de belangrijkste metaboliet werden gemeten en door ondersteunende *in-vitro*-onderzoeken, uitgevoerd gedurende de nationale goedkeuringsprocedure, waaruit werd geconcludeerd dat het gerechtvaardigd is af te zien van aanvullende bio-equivalentieonderzoeken bij vrijwilligers.

Tsjechië concludeerde dat door de keuze van de analytische methode bio-equivalentie niet op de juiste wijze *in vivo* was aangetoond. De kwestie werd doorverwezen naar de coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h)) en door de rapporterende lidstaat werd een beoordeling uitgevoerd. Omdat er op dag 60 geen overeenstemming was bereikt, werd de procedure doorverwezen naar het CHMP. Het CHMP bestudeerde het dossier en de beschikbare gegevens, waaronder de kwestie die was aangekaart door de betrokken lidstaat die bezwaar aantekende.

Kritische beoordeling

Het CHMP verzocht de vergunninghouder de bio-equivalentie tussen Betavert N en het oorspronkelijke middel duidelijk aan te tonen.

De vergunninghouder heeft de bio-equivalentie aan de hand van twee soorten gegevens aangetoond: een *in-vivo*-onderzoek naar bio-equivalentie met metingen in urine en *in-vitro*-onderzoeken naar de biologische beschikbaarheid en bio-equivalentie gebaseerd op het biofarmaceutische classificatiesysteem (BCS).

De oplosbaarheid van het geneesmiddel en de hoge oplosnelheid van het geneesmiddel waren al onomstotelijk aangetoond.

De bepaling van 2-pyridylazijnzuur (PAA), de werkzame metaboliet van betahistine, in urinemonsters werd als achterhaalde methode beschouwd; de meting van PAA in humaan plasma zou beter zijn geweest.

Kwaliteitsaspecten

Werkzame bestanddeel

Het werkzame bestanddeel betahistinehydrochloride wordt beschreven in de Europese Farmacopee. Het CHMP was van mening dat de chemisch-farmaceutische documentatie en het deskundigenverslag van betahistine in het licht van de huidige Europese wettelijke eisen van voldoende kwaliteit waren.

De opzet van de controleonderzoeken en specificaties voor het geneesmiddel waren toereikend.

Tijdens het 6 maanden durende versnelde stabiliteitsonderzoek (40 °C/75 % relatieve vochtigheid) en tijdens het maximaal 5 jaar durende stabiliteitsonderzoek bij gecontroleerde kamertemperatuur werden geen significante veranderingen waargenomen. Op grond hiervan stelde het CHMP een herbeoordelingsperiode van 5 jaar voor betahistinehydrochloride voor.

Geneesmiddel

De productspecificaties omvatten de juiste parameters voor deze toedieningsvorm. Er zijn validaties van de analytische methoden overgelegd, evenals analytische gegevens. Ook werd de keuze van de hulpstoffen gemotiveerd en hun functie toegelicht.

Uit de analyseresultaten blijkt dat de eindproducten voldoen aan de voorgestelde specificaties. De in de stabiliteitsonderzoeken toegepaste omstandigheden zijn overeenkomstig het ICH-richtsnoer voor stabiliteit. De opzet van de controleonderzoeken en specificaties voor het geneesmiddel waren toereikend.

Niet-klinische aspecten

Betahistine is een structureel analogon van endogeen histamine. Tot op heden zijn noch het precieze biochemische werkingsmechanisme noch de receptorspecificiteit en -affiniteit opgehelderd.

De farmacodynamische, farmacokinetische en toxicologische eigenschappen van betahistine zijn goed bekend. Aangezien betahistine een werkzaam bestanddeel is dat zich voldoende heeft bewezen en op grote schaal wordt gebruikt, zijn verdere onderzoeken niet noodzakelijk. De vergunninghouder legt deze ook niet over. Het CHMP was van oordeel dat er vanuit niet-klinisch oogpunt geen bezwaren bestaan tegen goedkeuring van Betavert N 8 mg en Betavert N 16 mg.

Klinische aspecten

Farmacokinetiek

Betahistinedihydrochloride in zuivere vorm kon niet op betrouwbare wijze in het menselijk lichaam worden gekwantificeerd.

Absorptie: na orale toediening wordt betahistinedihydrochloride snel en volledig opgenomen. Bij nuchtere vrijwilligers worden ongeveer 1 uur na orale toediening piekplasmaconcentraties van met C14 gelabelde betahistinedihydrochloride bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van betahistinedihydrochloride is niet bekend.

Distributie: het verdelingsvolume van betahistinedihydrochloride bij de mens is niet bekend. Betahistine wordt in de moedermelk uitgescheiden in concentraties die overeenkomen met die gemeten in plasma.

De binding van betahistine aan humane plasma-eiwitten is bepaald door middel van evenwichtsdiïalyse. De binding aan humane plasma-eiwitten bedraagt minder dan 5 %.

Metabolisme: betahistinedihydrochloride wordt in de lever snel omgezet in de onwerkzame metaboliet 2-pyridylazijnzuur en in dimethylbetahistine [2-(2-amino-ethylpyridine)].

Eliminatie: betahistine wordt vrijwel volledig (85 % - 90 %) binnen 24 uur in de urine uitgescheiden. Betahistine wordt vrijwel volledig als de voornaamste metaboliet in de urine uitgescheiden. In de urine worden slechts sporen van desmethylbetahistinedihydrochloride teruggevonden. Eliminatie via de gal is als uitscheidingsroute voor het werkzame bestanddeel of voor een van zijn metabolieten niet van belang.

Bio-equivalentie

De bio-equivalentie tussen Betavert N en het oorspronkelijke middel is bepaald aan de hand van het biofarmaceutische classificatiesysteem (BCS) ("biowaiver"). De voorwaarden voor de geschiktheid van deze "biowaiver" zijn besproken, waarbij rekening is gehouden met oplosbaarheid, oplosnelheid en absorptie/permeabiliteit.

Uit de resultaten van het oplosbaarheidsonderzoek bleek dat het werkzame bestanddeel binnen een breed pH-bereik een hoge oplosbaarheid vertoonde.

Op grond van het oplosnelheidsonderzoek kunnen beide sterkten van het onderzoeksmiddel als "zeer snel oplopende tabletten" worden geclassificeerd. Het werkzame bestanddeel lost ongeacht het gebruikte medium volledig en snel op.

De permeabiliteit en de absorptie van het werkzame bestanddeel werden beoordeeld in een *in vivo* uitgevoerd bio-equivalentie- en massabalansonderzoek.

De gepresenteerde BCS-onderzoeken naar betahistine en formuleringen ervan in combinatie met de eigenschappen van het werkzame bestanddeel (therapeutische index, veiligheid en volledige absorptie) en van de formuleringen (samenstelling) leverden robuuste ondersteuning op voor het opschorten van *in-vivo* onderzoeken naar bio-equivalentie voor Betavert N. Bovendien voldoet betahistine aan de wettelijke eisen

voor het toekennen van een "biowaiver" aangezien het is ingedeeld bij een groep verbindingen met een zeer goede oplosbaarheid en een volledige absorptie – overeenkomstig BCS klasse I.

Na beoordeling van deze gegevens was het CHMP van oordeel dat betahistinedihydrochloride volgens het biofarmaceutische classificatiesysteem klasse I kan worden ingedeeld in de klasse zeer goed oplosbare stoffen.

Klinische werkzaamheid/veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van betahistinedihydrochloride bij de behandeling van de verschijnselen waarmee de ziekte van Ménière gepaard gaat, is aangetoond in preklinische en klinische onderzoeken. Er worden geen nieuwe gegevens inzake de veiligheid overgelegd en dit is ook niet noodzakelijk. Ook farmacokinetisch onderzoek bracht geen nieuwe veiligheidskwesties aan het licht.

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder heeft documenten overgelegd met daarin een gedetailleerde beschrijving van het systeem voor geneesmiddelenbewaking. Er is een door de vergunninghouder en de voor geneesmiddelenbewaking bevoegde persoon ondertekende verklaring overgelegd waarin staat aangegeven dat de vergunninghouder gebruikmaakt van de diensten van een bevoegde persoon voor geneesmiddelenbewaking en beschikt over de noodzakelijke middelen voor kennisgeving van een eventueel binnen de Gemeenschap of een derde land optredende bijwerking.

De rapporterende lidstaat is van mening dat het geneesmiddelenbewakingssysteem zoals beschreven door de vergunninghouder, voldoet aan de eisen zoals weergegeven in de richtsnoeren betreffende de voorschriften inzake geneesmiddelen ("Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9A") en voldoende bewijs verstrekt dat de vergunninghouder gebruikmaakt van de diensten van een bevoegde persoon die verantwoordelijk is voor geneesmiddelenbewaking, en beschikt over de noodzakelijke middelen voor kennisgeving van een vermoede bijwerking die zich binnen de Gemeenschap of in een derde land voordoet.

Baten-risicobeoordeling

De baten-risicobeoordeling is positief.

Het werkingsmechanisme van betahistinedihydrochloride is niet volledig duidelijk maar het middel is al lange tijd in de EU op de markt, waardoor kan worden geconcludeerd dat het gebruik ervan algemeen is aanvaard en de werkzaamheid ervan is bewezen.

Deze toedieningsvorm van betahistine wordt niet aanbevolen voor toepassing bij kinderen en adolescenten in verband met het ontbreken van gegevens betreffende de werkzaamheid en veiligheid. Ook de niet-klinische farmacodynamische, farmacokinetische en toxicologische eigenschappen van betahistinedihydrochloride zijn algemeen bekend.

De oplosbaarheid van het werkzame bestanddeel en de hoge oplosnelheid van het geneesmiddel zijn aangetoond.

Alles bijeengenomen is het CHMP van oordeel dat, gezien de absorptie in combinatie met een hoge permeabiliteit, de indeling van betahistinedihydrochloride in BSC klasse I gerechtvaardigd is. Daardoor komt het geneesmiddel in aanmerking voor een op het BSC gebaseerde "biowaiver".

REDENEN VOOR EEN POSITIEF ADVIES

Het CHMP oordeelde dat betahistinedihydrochloride volgens het biofarmaceutische classificatiesysteem als klasse I kan worden ingedeeld. Het middel wordt als bio-equivalent aan het oorspronkelijke middel beschouwd en de baten-risicoverhouding wordt als positief beoordeeld.

Het CHMP heeft aanbevolen de vergunning(en) voor het in de handel brengen van Betavert N en aanverwante namen (zie bijlage I) te verlenen.

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

De geldige samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering en de bijsluiter zijn de definitieve versies die zijn opgesteld tijdens de procedure van de Coördinatiegroep.