

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ(CI) FARMACEUTYCZNA(YCH), MOC(Y) PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGA(DRÓG) PODANIA, WNIOSKODAWCA(Y), PODMIOT(Y)
ODPOWIEDZIALNY(E) POSIADAJĄCY(E) POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Wnioskodawca	Nazwa własna Nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Austria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	tabletki	podanie doustne
Austria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	tabletki	podanie doustne
Bułgaria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	tabletki	podanie doustne
Bułgaria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	tabletki	podanie doustne
Republika Czeska		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy	Vertisan® 8 mg Tableta	8 mg	tabletki	podanie doustne
Republika Czeska		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy	Vertisan® 16 mg Tableta	16 mg	tabletki	podanie doustne
Niemcy	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG		Betavert® N 8 mg Tabletten	8 mg	tabletki	podanie doustne

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Wnioskodawca	Nazwa własna Nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
	Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy					
Niemcy	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy		Betavert® N 16 mg Tabletten	16 mg	tabletki	podanie doustne
Węgry		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy	Vertisan® N 8 mg Tabletta	8 mg	tabletki	podanie doustne
Węgry		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy	Vertisan® N 16 mg Tabletta	16 mg	tabletki	podanie doustne
Polska		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy	Vertisan 8	8 mg	tabletki	podanie doustne
Polska		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy	Vertisan 16	16 mg	tabletki	podanie doustne
Rumunia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy	Vertisan® 8 mg Comprimat	8 mg	tabletki	podanie doustne
Rumunia		HENNIG ARZNEIMITTEL	Vertisan® 16 mg	16 mg	tabletki	podanie doustne

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Wnioskodawca	Nazwa własna Nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
		GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy	Comprimat			
Słowacja		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	tabletki	podanie doustne
Słowacja		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Niemcy	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	tabletki	podanie doustne

ANEKS II

WNIOSKI I PODSTAWY NAUKOWE POZYTYWNEJ DECYZJI

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU BETAVERT N POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Betahistyna jest analogiem histaminy, wskazanym w leczeniu zawrotów głowy związanych z czynnościowymi zaburzeniami aparatu przedsionkowego w przebiegu zespołu Menière'a. Produktem oryginalnym jest preparat Betaserc® 8 dostępny w tabletkach o mocy 8 mg. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku oryginalnego jest firma Solvay Pharma B.V. z siedzibą w Holandii.

Procedura dotyczy preparatu Betavert N - generycznej wersji tabletek zawierających dichlorowodorek betahistyny.

Preparat Betavert N został dopuszczony do obrotu UE w dniu 18 kwietnia 2007 r. w drodze procedury wzajemnego uznania, w której referencyjnym państwem członkowskim były Niemcy, a siedmioma zainteresowanymi państwami członkowskimi: Austria, Bułgaria, Czechy, Polska, Rumunia, Słowacja i Węgry. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Betavert N jest firma Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG.

Podmiot odpowiedzialny wykazał równoważność biologiczną preparatu Betavert N (firmy Hennig Arzneimittel GmbH, Niemcy) i leku oryginalnego Betaserc® 8 (firmy Duphar, Wielka Brytania) po pojedynczym podaniu. Wykazano to w badaniu dotyczącym równoważności biologicznej na podstawie pomiarów głównego metabolitu w moczu, a także w badaniach wspomagających *in vitro* przeprowadzonych w czasie trwania krajowej procedury rejestracyjnej, po których uznano, że można zaniechać dalszych badań równoważności biologicznej u ludzi z udziałem ochotników.

Czechy uznały, że równoważność biologiczna nie została właściwie wykazana *in vivo* z powodu zastosowanej metody analitycznej. Zagadnienie zostało przekazane do CMD(h), a referencyjne państwo członkowskie przeprowadziło ocenę. Ponieważ do 60. dnia nie osiągnięto porozumienia, procedura została zgłoszona do CHMP, który ocenił dokumentację i dostępne dane, włącznie z zastrzeżeniem zgłoszonym przez oponujące zainteresowane państwo członkowskie.

Ocena krytyczna

CHMP poprosił podmiot odpowiedzialny o wyraźne udowodnienie równoważności biologicznej preparatu Betavert N i leku oryginalnego.

Podmiot odpowiedzialny wykazał równoważność biologiczną w dwojaki sposób: w badaniu *in vivo* dotyczącym równoważności biologicznej na podstawie pomiarów w moczu oraz w badaniach *in vitro* dotyczących dostępności biologicznej/równoważności biologicznej w oparciu o system klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS).

Rozpuszczalność substancji leczniczej i duża szybkość uwalniania z postaci leku zostały już bezspornie udowodnione.

Pomiary aktywnego metabolitu betahistynykwasu 2-pirydylooctowego (PAA) w próbkach moczu uznano za niezbyt nowoczesną metodę; bardziej właściwe byłoby dokonanie oznaczeń PAA w surowicy ludzkiej.

Zagadnienia dotyczące jakości

Substancja lecznicza

Substancja czynna, chlorowodorek betahistyny, została opisana w Farmakopei Europejskiej. CHMP uznał, że dokumentacja chemiczno-farmaceutyczna i raport ekspertów dotyczący betahistyny są wystarczająco dobrej jakości z punktu widzenia obecnie obowiązujących europejskich wymogów rejestracyjnych. Testy kontrolne i specyfikacje dla substancji leczniczej były odpowiednio przygotowane.

Nie obserwowano istotnych zmian w trwającym sześć miesięcy przyspieszonym badaniu stabilności (40°C/75% RH) i w pięcioletnim badaniu stabilności w kontrolowanej temperaturze pokojowej. Na tej podstawie CHMP zaproponował pięcioletni okres ponownego badania chlorowodoru betahistyny.

Produkt leczniczy

Wymagania określone w specyfikacji produktu obejmują właściwe parametry dla tej postaci leku. Przedstawiono walidację metod analitycznych, wyniki analiz oraz uzasadniono wybór substancji dodatkowych i wyjaśniono ich działanie.

Wyniki analiz wykazują, że gotowe produkty spełniają zakładane wymagania specyfikacji.

Warunki zastosowane w badaniach stabilności są zgodne z wytycznymi ICH. Testy kontrolne i specyfikacje dla produktu leczniczego zostały odpowiednio przygotowane.

Aspekty niekliniczne

Betahistyna jest strukturalnym analogiem endogennej histaminy. Dokładny biochemiczny mechanizm działania oraz specyficzność i powinowactwo do receptorów nie zostały jeszcze do końca wyjaśnione. Właściwości farmakodynamiczne, farmakokinetyczne i toksykologiczne betahistyny są dobrze znane. Z uwagi na to, że betahistyna jest szeroko stosowaną, dobrze poznaną substancją czynną, nie ma potrzeby przeprowadzania dalszych badań i podmiot odpowiedzialny ich nie przedstawił. CHMP uznał, że z nieklinicznego punktu widzenia nie ma przeszkód do zatwierdzenia preparatu Betavert N 8 mg i Betavert N 16 mg.

Aspekty kliniczne

Farmakokinetyka

Nie można dokładnie określić zawartości czystego dichlorowodoru betahistyny w organizmie ludzkim.

Wchłanianie: po podaniu doustnym dichlorowodorek betahistyny wchłania się szybko i całkowicie. Po podaniu doustnym u ochotników na czczo znakowany C14 dichlorowodorek betahistyny osiąga szczytowe stężenie w surowicy po około 1 godzinie. Bezwzględna dostępność biologiczna dichlorowodoru betahistyny jest nieznana.

Dystrybucja: objętość dystrybucji dichlorowodoru betahistyny u ludzi jest nieznana. Betahistyna jest wydzielana do mleka w stężeniach zbliżonych do obecnych w surowicy.

Wiązanie betahistyny z białkami osocza ludzkiego zostało zmierzone przy użyciu metody dializy równowagowej. Wiązanie z białkami osocza wynosi poniżej 5%.

Metabolizm: dichlorowodorek betahistyny ulega szybkiemu metabolizmowi w wątrobie do nieaktywnego głównego metabolitu, kwasu 2-pirydylooctowego i do demetylowanej postaci betahistyny [2-(2-aminoetylopirydyny)].

Wydalenie: wydalenie betahistyny zachodzi prawie całkowicie (85-90%) z moczem; w ciągu 24 godzin betahistyna ulega prawie całkowitemu wydaleniu w postaci głównego metabolitu z moczem. Tylko śladowe ilości dichlorowodoru desmetylo-betahistyny są obecne w moczu. Eliminacja z żółcią nie jest istotną drogą eliminacji dla aktywnego metabolitu ani jakichkolwiek jego metabolitów.

Równoważność biologiczna

Równoważność biologiczna preparatu Betavert N i leku oryginalnego została ustalona w oparciu o system klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS) (zwolnienie z badań biorównoważności). Warunki stosowności tego zwolnienia zostały omówione z uwzględnieniem: rozpuszczalności, uwalniania i wchłaniania/przenikalności.

Wyniki badania rozpuszczalności wskazują na wysoką rozpuszczalność substancji czynnej w szerokim zakresie pH.

W odniesieniu do testu uwalniania obie proby testowanego produktu mogą być zakwalifikowane jako „bardzo szybko rozpuszczające się tabletki”. Substancja lecznicza jest całkowicie i szybko uwalniana niezależnie od zastosowanego medium.

Oceny przenikalności i wchłaniania substancji czynnej dokonano na podstawie badania równoważności biologicznej i równowagi masy *in vivo*.

Przedstawione wyniki badań BCS substancji i preparatów betahistyny wraz z właściwościami substancji leczniczej (indeks terapeutyczny, bezpieczeństwo i całkowite wchłanianie) i preparatów (skład) dają solidne podstawy do odstąpienia od badań biorównoważności *in vivo* dla preparatu Betavert N. Ponadto betahistyna spełnia wymagania rejestracyjne do przyznania zwolnienia z badań biorównoważności z powodu przynależności do grupy składników o wysokim stopniu rozpuszczalności i całkowitym wchłanianiu, tj. grupy I systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej.

Po rozważeniu tych danych CHMP uznał, że dichlorowodorek betahistyny może zostać przypisany do grupy o wysokiej rozpuszczalności systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej, tj. grupy I.

Bezpieczeństwo kliniczne/skuteczność

Skuteczność i bezpieczeństwo dichlorowodoru betahistyny w objawowym leczeniu choroby Menière'a potwierdzono w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Nie przedstawiono nowych danych dotyczących bezpieczeństwa i nie są one konieczne. W badaniu farmakokinetycznym również nie wykryto obaw dotyczących bezpieczeństwa.

System bezpieczeństwa farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dokumenty, w których przedstawia szczegółowy opis systemu bezpieczeństwa stosowania leku. Przedstawiono dokument podpisany przez podmiot odpowiedzialny i specjalistę ds. oceny bezpieczeństwa farmakoterapii wskazujący, że podmiot odpowiedzialny dysponuje usługami specjalisty odpowiedzialnego za bezpieczeństwo stosowania leku i odpowiednimi środkami do wykrycia jakichkolwiek reakcji niepożądanych występujących na terenie Wspólnoty lub w krajach trzecich.

Zdaniem referencyjnego państwa członkowskiego system bezpieczeństwa farmakoterapii przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny spełnia wymogi opisane w tomie 9A „Wytycznych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej” i stanowi wystarczające potwierdzenie tego, że podmiot odpowiedzialny dysponuje usługami wykwalifikowanego specjalisty odpowiedzialnego za bezpieczeństwo stosowania leku i niezbędnymi środkami do wykrycia jakichkolwiek reakcji niepożądanych, które mogą wystąpić na terenie Wspólnoty lub w krajach trzecich.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocena korzyści i ryzyka jest pozytywna.

Mechanizm działania dichlorowodoru betahistyny nie został do końca wyjaśniony, ale produkt przez długi okres znajduje się w obrocie w UE, dlatego można uznać, że jego stosowanie jest dobrze poznane, a skuteczność udowodniona.

Nie zaleca się stosowania preparatów betahistyny u dzieci i młodzieży z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności. Niekliniczne farmakodynamiczne, farmakokinetyczne i toksykologiczne właściwości dichlorowodoru betahistyny są także dobrze poznane.

Potwierdzono rozpuszczalność substancji leczniczej i szybkie uwalnianie z postaci leku.

Podsumowując, biorąc pod uwagę wchłanianie wraz z wysoką przenikalnością, w opinii CHMP umieszczenie dichlorowodoru betahistyny w grupie I BCS jest uzasadnione. W rezultacie produkt leczniczy spełnia wymagania do uznania zwolnienia z badań biorównoważności na podstawie BCS.

PODSTAWY POZYTYWNEJ OPINII

CHMP uznał, że dichlorowodorek betahistyny może zostać zakwalifikowany do grupy I systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej. Produkt został uznany za biorównoważny z lekiem oryginalnym, a równowaga korzyści do ryzyka została uznana za korzystną.

CHMP zalecił przyznanie pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie preparatu Betavert N pod różnymi nazwami do obrotu (zob. aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

W ramach działań Grupy Koordynacyjnej przyjęto ostateczną wersję Charakterystyki Produktu Leczniczego, oznakowania i ulotki dla pacjenta.