

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S) TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS 1

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	Comprimidos	Via oral
Áustria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	Comprimidos	Via oral
Bulgária		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	Comprimidos	Via oral
Bulgária		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	Comprimidos	Via oral
República Checa		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha	Vertisan® 8 mg Tableta	8 mg	Comprimidos	Via oral
República Checa		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha	Vertisan® 16 mg Tableta	16 mg	Comprimidos	Via oral
Alemanha	HENNIG ARZNEIMITTEL		Betavert® N 8 mg	8 mg	Comprimidos	Via oral

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
	GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha		Tabletten			
Alemanha	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha		Betavert [®] N 16 mg Tabletten	16 mg	Comprimidos	Via oral
Hungria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha	Vertisan [®] N 8 mg Tabletta	8 mg	Comprimidos	Via oral
Hungria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha	Vertisan [®] N 16 mg Tabletta	16 mg	Comprimidos	Via oral
Polónia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha	Vertisan 8	8 mg	Comprimidos	Via oral
Polónia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha	Vertisan 16	16 mg	Comprimidos	Via oral
Roménia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main	Vertisan [®] 8 mg Comprimato	8 mg	Comprimidos	Via oral

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
		Alemanha				
Roménia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha	Vertisan® 16 mg Comprimate	16 mg	Comprimidos	Via oral
República Eslovaca		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	Comprimidos	Via oral
República Eslovaca		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Alemanha	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	Comprimidos	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA O PARECER POSITIVO

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE BETAVERT N E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VIDE ANEXO I)

A beta-histina é um análogo da histamina indicado no tratamento de vertigens associadas a perturbações funcionais do aparelho vestibular no contexto do complexo sintomático de Menière.

O medicamento originador é o Betaserc® 8, disponível em comprimidos de 8 mg. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado do originador é a Solvay Pharma B.V. sediada nos Países Baixos.

O presente procedimento diz respeito ao Betavert N, uma versão genérica de comprimidos de dicloridrato de beta-histina.

O Betavert N foi aprovado na UE em 18 de Abril de 2007, no âmbito de um Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM), com a Alemanha como Estado-Membro de Referência (EMR) e 7 Estados-Membros Envolvidos (EME): AT, BG, CZ, HU, PL, RO e SK. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado do Betavert N é a Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG.

O titular da AIM demonstrou que o Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, Alemanha) e o seu originador, Betaserc® 8 (Duphar, RU), são bioequivalentes após uma única administração. Para isso, foi apresentado um estudo de bioequivalência, que investigou os níveis urinários do metabolito principal, e estudos de suporte *in vitro*, realizados durante o procedimento de autorização nacional. Concluiu-se que se justifica prescindir de estudos de bioequivalência adicionais em voluntários humanos.

A República Checa considerou que a bioequivalência não ficou bem demonstrada *in vivo* devido à escolha do método analítico. A questão foi apresentada ao CMD(h), sendo realizada uma avaliação pelo EMR. Dado não se ter chegado a um acordo até ao 60.º dia, o procedimento foi remetido para o CHMP. O CHMP avaliou o dossier e os dados disponíveis, incluindo a questão levantada pelo EME discordante.

Avaliação crítica

O CHMP solicitou ao titular da AIM que provasse de forma inequívoca que existe bioequivalência entre o Betavert N e o originador.

O titular da AIM demonstrou a bioequivalência utilizando dois tipos de dados: um estudo de BE *in vivo* (estudo de bioequivalência) com a medição dos níveis urinários e estudos de BD/BE *in vitro*, baseados no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS, *Biopharmaceutics Classification System*).

A solubilidade do fármaco e a sua taxa de dissolução rápida já tinham sido provadas de forma inequívoca.

A determinação do ácido 2-piridilacético (PAA), o metabolito activo da beta-histina, a partir de amostras de urina não foi considerada um método actualizado. A medição de PAA no plasma humano seria considerada mais adequada.

Aspectos relativos à qualidade

Fármaco

A substância activa, o cloridrato de beta-histina, é descrito na Ph.Eur. O CHMP considerou que a documentação químico-farmacêutica e o Relatório Especializado relativos à beta-histina tinham qualidade suficiente de acordo com os actuais requisitos regulamentares europeus.

As especificações e os testes de controlo do fármaco foram elaborados correctamente.

Não foram observadas alterações significativas no estudo de estabilidade acelerado com a duração de 6 meses (40 °C/ 75 % HR), nem no estudo de estabilidade à temperatura ambiente controlada, com uma duração de até 5 anos. Com base nestes estudos, o CHMP propôs um novo período de ensaio de 5 anos para o cloridrato de beta-histina.

Medicamento

As especificações do medicamento incluem os parâmetros adequados para esta forma de dosagem. Foram apresentadas validações dos métodos analíticos. Foram submetidos dados analíticos, a escolha dos excipientes foi justificada e as suas funções foram explicadas.

Os resultados da análise mostram que os produtos acabados cumprem as especificações propostas. As condições utilizadas nos estudos de estabilidade estão em conformidade com a orientação da ICH relativa à estabilidade. As especificações e os testes de controlo do medicamento foram elaborados correctamente.

Aspectos não-clínicos

A beta-histina é um análogo estrutural da histamina endógena. O seu modo de acção bioquímico exacto, bem como a sua especificidade e a sua afinidade para os receptores ainda não foram clarificados.

As propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicológicas da beta-histina são bem conhecidas. Como a beta-histina é uma substância activa bem conhecida e largamente utilizada, não são necessários estudos adicionais, pelo que não foi fornecido nenhum estudo pelo titular da AIM. O CHMP concluiu que não existiam objecções relativamente à aprovação do Betavert N 8 mg e do Betavert N 16 mg do ponto de vista não-clínico.

Aspectos clínicos

Farmacocinética

O dicloridrato de beta-histina puro não pode ser quantificado de uma forma fiável no organismo humano.

Absorção: após a administração oral, o dicloridrato de beta-histina é rápida e totalmente absorvido. As concentrações plasmáticas mais elevadas de dicloridrato de beta-histina marcado com C14 são atingidas aproximadamente uma hora após a administração oral em voluntários em jejum. A biodisponibilidade absoluta do dicloridrato de beta-histina não é conhecida.

Distribuição: o volume de distribuição do dicloridrato de beta-histina no ser humano não é conhecido. A beta-histina é excretada no leite materno em concentrações semelhantes às encontradas no plasma.

A ligação da beta-histina às proteínas plasmáticas humanas foi medida através de uma diálise de equilíbrio. A ligação às proteínas plasmáticas no ser humano é inferior a 5 %.

Metabolismo: o dicloridrato de beta-histina é metabolizado rapidamente no fígado no principal metabolito inactivo, ácido 2-piridilacético, e em desmetil-beta-histina [2-(2 aminoetilpiridina)].

Eliminação: a excreção da beta-histina é efectuada quase totalmente (85 % – 90 %) na urina. Em 24 horas, a beta-histina é excretada quase totalmente sob a forma do principal metabolito na urina. Só são recuperados na urina vestígios do dicloridrato de beta-histina desmetilado. A eliminação por via biliar não é uma via de eliminação significativa do agente activo ou de qualquer um dos respectivos metabolitos.

Bioequivalência

A bioequivalência entre o Betavert N e o originador tem como base a abordagem do BCS (biodisponibilidade - *biowaiver*). As condições de adequação da biodisponibilidade foram discutidas tendo em conta: a solubilidade, a dissolução e a absorção/permeabilidade.

Os resultados do estudo de solubilidade revelaram uma solubilidade elevada da substância activa num intervalo de pH alargado.

Tendo em conta o teste de dissolução, ambas as dosagens do medicamento testado podem ser classificadas como “comprimidos de dissolução muito rápida”. O medicamento é totalmente dissolvido de uma forma rápida, independentemente do meio aplicado.

A avaliação da permeabilidade e da absorção da substância activa foi efectuada com base no estudo da bioequivalência e do equilíbrio da massa *in vivo*.

Os estudos BCS das formulações e da substância beta-histina apresentados aqui juntamente com as propriedades do fármaco (índice terapêutico, segurança e total absorção) e as formulações (composição) proporcionaram um fundamento sólido para a dispensa de estudos de BE *in vivo* no que respeita ao Betavert N. Além do mais, a beta-histina cumpre os requisitos regulamentares para a concessão da biodisponibilidade,

estando atribuída ao grupo de compostos com elevada solubilidade e total absorção, em conformidade com a Classe I do BCS.

O CHMP considerou estes dados e concluiu que o dicloridrato de beta-histina pode ser atribuído a uma classe de elevada solubilidade de acordo com o BCS, a Classe I.

Eficácia/ segurança clínica

A eficácia e a segurança do dicloridrato de beta-histina no tratamento de sintomas associados à doença de Menière foram demonstradas em ensaios pré-clínicos e clínicos. Não foram fornecidos, nem são necessários, novos dados de segurança. O estudo farmacocinético também não revelou questões de segurança.

Sistema de farmacovigilância

O titular da AIM forneceu documentos que estabeleceram uma descrição detalhada do sistema de farmacovigilância. Foi fornecida uma declaração, assinada pelo titular da AIM e pela pessoa responsável pela farmacovigilância, que indica que o titular da AIM tem ao seu serviço uma pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância e os meios necessários para notificar a ocorrência de qualquer efeito secundário na Comunidade ou num país terceiro.

O EMR considera que o sistema de farmacovigilância, conforme descrito pelo titular da AIM, cumpre os requisitos descritos no Volume 9A das Regras que regem os produtos farmacêuticos na União Europeia e fornece evidência adequada de que o titular da AIM tem ao seu serviço uma pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância e dispõe dos meios necessários para a notificação de qualquer reacção adversa que se suspeite ter ocorrido na Comunidade ou num país terceiro.

Avaliação do Perfil de Benefício/Risco

A avaliação do perfil de benefício/risco é positiva.

O mecanismo de acção do dicloridrato de beta-histina não é totalmente claro, mas o medicamento está no mercado europeu há muito tempo, pelo que pôde concluir-se que a sua utilização se encontra bem estabelecida e que a sua eficácia está provada.

A preparação de beta-histina não é recomendada em crianças e adolescentes devido à falta de dados de segurança e eficácia. As propriedades toxicológicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas não-clínicas do dicloridrato de beta-histina também são bem conhecidas.

A solubilidade do fármaco e a sua taxa de dissolução rápida foram provadas.

A título de conclusão, tendo em conta a absorção correlacionada com a elevada permeabilidade, a atribuição do dicloridrato de beta-histina à Classe I do BCS é considerada justificada pelo CHMP. Por conseguinte, o medicamento é elegível para uma abordagem de biodisponibilidade baseada no BCS.

FUNDAMENTOS PARA O PARECER POSITIVO

O CHMP concluiu que o dicloridrato de beta-histina pode ser classificado como Classe I de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS). O medicamento é considerado bioequivalente ao originador e o perfil de benefício/risco foi considerado positivo.

O CHMP recomendou a concessão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado para o Betavert N e denominações associadas (*vide* Anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

O Resumo das Características do Medicamento, rótulo e folheto informativo são as versões finais concluídas no procedimento do Grupo de Coordenação.