

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA(ELE) FARMACEUTICĂ(E),
CONCENTRAȚIA(I)LE), CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE A(ALE) MEDICAMENTULUI
(ELOR), SOLICITANTUL (ȚII), DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN
STATELE MEMBRE**

Statul Membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Solicitantul	Numele inventat Numele	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
Austria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	comprimate	orală
Austria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	comprimate	orală
Bulgaria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	comprimate	orală
Bulgaria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	comprimate	orală
Republica Cehă		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan® 8 mg Tableta	8 mg	comprimate	orală
Republica Cehă		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan® 16 mg Tableta	16 mg	comprimate	orală
Germania	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG		Betavert® N 8 mg Tabletten	8 mg	comprimate	orală

Statul Membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Solicitantul	Numele inventat Numele	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
	Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania					
Germania	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania		Betavert® N 16 mg Tabletten	16 mg	comprimate	orală
Ungaria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan® N 8 mg Tabletta	8 mg	comprimate	orală
Ungaria	Ungaria	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan® N 16 mg Tabletta	16 mg	comprimate	orală
Polonia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan 8	8 mg	comprimate	orală
Polonia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan 16	16 mg	comprimate	orală
România		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan® 8 mg Comprimate	8 mg	comprimate	orală
România		HENNIG ARZNEIMITTEL	Vertisan® 16 mg	16 mg	comprimate	orală

Statul Membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Solicitantul	Numele inventat Numele	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
		GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Comprimate			
Republica Slovacia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	comprimate	orală
Republica Slovacia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Germania	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	comprimate	orală

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL

CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A BETAVERT N ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Betahistina este un analog al histaminei, indicat în tratamentul vertijului asociat cu tulburări funcționale ale aparatului vestibular în contextul complexului de simptome ale bolii Menière.

Produsul original este Betaserc® 8, disponibil sub formă de comprimate de 8 mg. Deținătorul autorizației de punere pe piață pentru produsul original este Solvay Pharma B.V., stabilită în Țările de Jos.

Prezenta procedură vizează Betavert N, o versiune generică a comprimatelor de diclorhidrat de betahistină. Betavert N a fost aprobat în Uniunea Europeană la 18 aprilie 2007, în cadrul unei proceduri de recunoaștere reciprocă (PRR), cu Germania ca stat membru de referință (SMR) și 7 state membre în cauză (SMC): AT, BG, CZ, HU, PL, RO și SK. Deținătorul autorizației de punere pe piață pentru Betavert N este Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a demonstrat că Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, Germania) și produsul original, Betaserc® 8 (Duphar, Regatul Unit), sunt bioechivalente după o singură administrare. Demonstrația a fost efectuată printr-un studiu de bioechivalență care a investigat nivelurile principalului metabolit în urină și prin studii de susținere in vitro, desfășurate în timpul procedurii de autorizare națională, ajungându-se la concluzia că se justifică renunțarea la alte studii de bioechivalență pe voluntari umani.

Republica Cehă a ajuns la concluzia că bioechivalența nu a fost demonstrată în mod corespunzător in vivo, din cauza alegerii metodei analitice. Cazul a fost înaintat CMD(h) și s-a efectuat o analiză de către SMR. Deoarece în ziua a 60-a nu se ajunsese la un acord, a fost sesizat CHMP. CHMP a evaluat dosarul și datele disponibile, inclusiv aspectele invocate de statul membru în cauză care a prezentat obiecții.

Evaluare critică

CHMP a solicitat DAPP să dovedească în mod clar bioechivalența dintre Betavert N și produsul original. DAPP a demonstrat bioechivalența prin două tipuri de date: un studiu BE (studiu de bioechivalență) in vivo cu măsurarea urinei și studii in vitro privind BA/BE pe baza sistemului de clasificare biofarmaceutică (SCB).

Solubilitatea substanței medicamentoase și rata rapidă de dizolvare a produsului medicamentos au fost deja dovedite fără echivoc.

Determinarea acidului 2-piridilacetic (APA), metabolitul activ al betahistinei, din probe de urină nu a fost considerată a fi o metodă la zi, măsurarea APA în plasma umană ar fi fost considerată mai adecvată.

Aspecte legate de calitate

Substanța medicamentoasă

Substanța activă clorhidrat de betahistină este descrisă în Ph.Eur. CHMP a considerat că documentația chimico-farmaceutică și raportul expertului au o calitate suficientă având în vedere cerințele europene actuale de reglementare.

Testele de control și specificațiile substanțelor medicamentoase au fost întocmite în mod adecvat.

Nu s-au observat modificări semnificative în cadrul studiului accelerat de stabilitate de 6 luni (40°C/ 75% RH) și în studiile de stabilitate la temperatura controlată a camerei până la 5 ani. Pe baza acestora, CHMP a propus o perioadă de reluare a testului de 5 ani pentru clorhidratul de betahistină.

Produsul medicamentos

Specificațiile produsului cuprind parametrii adecvați pentru această formă de dozare. Au fost prezentate validări ale metodelor analitice. Au fost depuse date analitice, justificându-se alegerea excipienților și explicându-se funcțiile acestora.

Rezultatele analizei arată că produsele finite îndeplinesc specificațiile propuse.

Condițiile utilizate în studiile de stabilitate sunt conforme cu orientările ICH privind stabilitatea. Testele de control și specificațiile produsului medicamentos sunt întocmite în mod adecvat.

Aspecte non-clinice

Betahistina este un analog structural al histaminei endogene. Modul său exact de acțiune biochimică, precum și specificitatea și afinitatea receptorilor săi nu au fost clarificate până în prezent.

Proprietățile farmacodinamice, farmacocinetice și toxicologice ale betahistinei sunt bine cunoscute.

Deoarece betahistina este o substanță bine cunoscută, utilizată la scară largă, nu sunt necesare studii suplimentare, iar DAPP nu furnizează astfel de studii. CHMP a fost de acord că nu există obiecții cu privire la aprobarea Betavert N 8 mg și a Betavert N 16 mg din punct de vedere non-clinic.

Aspecte clinice

Farmacocinetică

Diclorhidratul de betahistină în stare pură nu poate fi cuantificat în mod exact în organismul uman.

Absorbție: în urma administrării pe cale orală, diclorhidratul de betahistină este absorbit rapid și complet.

Concentrațiile plasmatice maxime ale diclorhidratului de betahistină C₁₄ sunt atinse după aproximativ o oră de la administrarea pe cale orală la voluntarii a jeun. Biodisponibilitatea absolută a diclorhidratului de betahistină nu este cunoscut.

Distribuție: Volumul de distribuție al diclorhidratului de betahistină la oameni nu este cunoscut. Betaxistina se excretă în laptele matern în concentrații similare cu cele observate în plasmă.

Legarea betahistinei de proteinele din plasma umană a fost măsurată prin dializa echilibrată. Proportia de legare de proteinele plasmatice este sub 5%.

Metabolism: diclorhidratul de betahistină este metabolizat rapid în principalul metabolit inactiv, acid 2-piridilacetic și în dimetil-betahistină [2-(2-aminoetilpiridină)].

Eliminare: Excreția betahistinei se produce aproape integral (85 % – 90 %) în urină în 24 de ore. Betahistina este excretată aproape complet ca principalul metabolit din urină. În urină sunt recuperate numai cantități foarte mici de diclorhidrat de desmetil-betahistină. Eliminarea biliară nu reprezintă o cale semnificativă de eliminare a agentului activ sau a oricăruia dintre metaboliții acestuia.

Bioechivalență

Bioechivalența dintre Betavert N și produsul original se bazează pe abordarea conform sistemului de clasificare biofarmaceutică (SCB) (studii de tip bioderogare). Condițiile de adecvare a acestui studiu tip bioderogare au fost discutate ținându-se seama de: solubilitate, dizolvare și absorbție/permeabilitate. Rezultatele studiului de solubilitate au arătat o solubilitate ridicată a substanței active la un interval mare al pH-ului.

Având în vedere testul de dizolvare, ambele concentrații ale produsului testat pot fi clasificate drept „comprimate cu dizolvare rapidă”. Substanța medicamentoasă se dizolvă complet și rapid, indiferent de mediul aplicat.

Evaluarea permeabilității și a absorbției substanței active a fost derivată dintr-un studiu in vivo al bioechivalenței și al echilibrului masei.

Studiile SCB pentru betahistină, substanță și formule, prezentate în acest document împreună cu proprietățile substanței medicamentoase (indicele terapeutic, siguranța și absorbția completă) și formulele (compoziția) au susținut renunțarea la studiile in vivo BE pentru Betavert N. De asemenea, betahistina îndeplinește cerințele de reglementare privind acordarea unei bioderogări deoarece aparține grupului de compuși cu solubilitate ridicată și absorbție completă – corespunzător clasei I din SCB.

CHMP a analizat aceste date și a concluzionat că diclorhidratul de betahistină poate fi inclus în clasa substanțelor cu solubilitate ridicată în conformitate cu sistemul de clasificare biofarmaceutică, clasa I.

Eficacitate clinică/siguranță

Eficacitatea și siguranța diclorhidratului de betahistină în tratamentul simptomelor asociate bolii Menière au fost demonstrate în studii preclinice și clinice. Nu au fost furnizate noi date privind siguranța și nici nu sunt necesare. De asemenea, studiul pentru farmacocinetică nu a indicat nicio problemă de siguranță.

Sistemul de farmacovigilență

DAPP a furnizat documente cuprinzând o descriere detaliată a sistemului de farmacovigilență. A fost furnizată o declarație semnată de către DAPP și de personalul calificat în domeniul farmacovigilenței, indicând că DAPP a contractat serviciile unei persoane calificate în domeniul farmacovigilenței și dispune de mijloacele necesare pentru notificarea oricărei reacții adverse care apare fie în Comunitate, fie într-o țară terță.

SMR consideră că sistemul de farmacovigilență descris de DAPP îndeplinește cerințele prevăzute în volumul 9A al Normelor de reglementare a produselor medicamentoase în Uniunea Europeană și oferă dovezi adecvate conform cărora DAPP dispune de serviciile unei persoane calificate responsabile pentru farmacovigilență și deține mijloacele necesare de notificare a oricărei reacții adverse suspectate sau care apare fie în Comunitate, fie într-o țară terță.

Evaluarea beneficiilor și riscurilor

Evaluarea raportului beneficii/riscuri este pozitivă.

Mecanismul de acțiune al diclorhidratului de betahistină nu este complet clar, însă produsul este prezent pe piața Uniunii Europene de mult timp și, prin urmare, se poate concluziona că utilizarea sa este bine stabilită iar eficacitatea sa este dovedită.

Prepararea betahistinei nu se recomandă pentru utilizare în cazul copiilor și adolescenților, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea. De asemenea, proprietățile non-clinice farmacodinamice, farmacocinetice și toxicologice ale diclorhidratului de betahistină sunt, de asemenea, bine cunoscute. Solubilitatea substanței medicamentoase și rata de dizolvare rapidă a produsului medicamentos au fost dovedite.

În concluzie, având în vedere absorbția corelată cu permeabilitatea ridicată, CHMP consideră justificată includerea diclorhidratului de betahistină în clasa I a SCB. Prin urmare, produsul medicamentos este eligibil pentru abordarea din prisma procedurii de bioderogare pe baza SCB.

MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL

CHMP a concluzionat că diclorhidratul de betahistină poate fi inclus în clasa I în conformitate cu sistemul de clasificare biofarmaceutică. Produsul este considerat bioechivalent cu produsul original, iar raportul beneficii/riscuri este considerat pozitiv.

CHMP a recomandat acordarea autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață pentru Betavert N și denumirile asociate (a se vedea anexa I).

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul valabile sunt versiunile definitive obținute în cadrul procedurii grupului de coordonare.