

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK V
LIEKU(LIEKOC), SPÔSOB(Y) PODÁVANIA, UCHÁDZAČ(I), DRŽITEĽ(DRŽITELIA)
ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

Členský štát EU/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Uchádzač	Vymyslený názov Názov	Množstvo aktívnej látky	Farmaceutická forma	Spôsob podávania
Rakúsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	tablety	perorálne
Rakúsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	tablety	perorálne
Bulharsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	tablety	perorálne
Bulharsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	tablety	perorálne
Česká republika		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko	Vertisan® 8 mg Tableta	8 mg	tablety	perorálne
Česká republika		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko	Vertisan® 16 mg Tableta	16 mg	tablety	perorálne
Nemecko	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG		Betavert® N 8 mg Tabletten	8 mg	tablety	perorálne

Členský štát EU/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Uchádzač	Vymyslený názov Názov	Množstvo aktívnej látky	Farmaceutická forma	Spôsob podávania
	Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko					
Nemecko	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko		Betavert® N 16 mg Tabletten	16 mg	tablety	perorálne
Maďarsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko	Vertisan® N 8 mg Tabletta	8 mg	tablety	perorálne
Maďarsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko	Vertisan® N 16 mg Tabletta	16 mg	tablety	perorálne
Poľsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko	Vertisan 8	8 mg	tablety	perorálne
Poľsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko	Vertisan 16	16 mg	tablety	perorálne
Rumunsko		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko	Vertisan® 8 mg Comprimate	8 mg	tablety	perorálne
Rumunsko		HENNIG ARZNEIMITTEL	Vertisan® 16 mg	16 mg	tablety	perorálne

Členský štát EU/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Uchádzač	Vymyslený názov Názov	Množstvo aktívnej látky	Farmaceutická forma	Spôsob podávania
		GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko	Comprimat			
Slovenská republika		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	tablety	perorálne
Slovenská republika		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemecko	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	tablety	perorálne

PRÍLOHA II

VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU BETAVERT A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Betahistín je analóg histamínu, ktorý je indikovaný na liečbu závratov spojených s funkčnými poruchami vestibulárneho ústroja v kontexte komplexu symptómov Meniérovej choroby.

Pôvodný liek je Betaserc® 8 a je dostupný v 8 mg tabletách. Držiteľom povolenia na uvedenie pôvodného lieku na trh je spoločnosť Solvay Pharma B.V. so sídlom v Holandsku.

Toto konanie sa týka lieku Betavert N, čo je generická verzia tabliet obsahujúcich betahistín dihydrochlorid. Liek Betavert N bol 18. apríla 2007 povolený v EÚ počas postupu vzájomného uznávania, pričom referenčným členským štátom bolo Nemecko a k zúčastneným členským štátom patrilo týchto 7 štátov: Rakúsko, Bulharsko, Česká republika, Maďarsko, Poľsko, Rumunsko a Slovenská republika. Držiteľom povolenia na uvedenie lieku Betavert N na trh je spoločnosť Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku Betavert N na trh (Hennig Arzneimittel GmbH, Nemecko) preukázal, že pôvodný liek Betaserc® 8 (Duphr, Spojené kráľovstvo) sú po podaní bioekvivalentné. To sa preukázalo na základe štúdie bioekvivalencie skúmajúcej hladiny hlavného metabolitu v moči, a na základe podporných štúdií in vitro, ktoré sa uskutočnili počas vnútroštátneho postupu povoľovania lieku, čo viedlo k záveru, že je opodstatnené upustiť od ďalších štúdií bioekvivalencie zahŕňajúcich ľudských dobrovoľníkov.

Česká republika dospela k záveru, že bioekvivalencia sa in vivo dostatočne nepreukázala v dôsledku výberu analytickej metódy. Táto záležitosť bola predložená koordinačnej skupine pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy humánnych liekov (CMD(h)) a referenčný členský štát uskutočnil hodnotenie. Keďže na 60. deň sa nedosiahla zhoda, postup bol predložený výboru CHMP. Výbor CHMP vyhodnotil dokumentáciu a dostupné údaje vrátane otázky vznesenej namietajúcim zúčastneným členským štátom.

Kritické hodnotenie

Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, aby jasne dokázal bioekvivalenciu lieku Betavert N a pôvodného lieku.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh dokázal bioekvivalenciu pomocou dvoch typov údajov: jednej štúdie bioekvivalencie (BE) in vivo, ktorá zisťovala hladiny lieku v moči, a štúdií in vitro skúmajúcich BA/BE na základe systému klasifikácie biofarmák.

Rozpustnosť účinnej látky a rýchle rozpúšťanie lieku sa už nesporne preukázali.

Stanovenie kyseliny 2-pyridyloctovej, aktívneho metabolitu betahistínu zo vzoriek moču, sa nepovažovalo za najnovšiu metódu; meranie kyseliny 2-pyridyloctovej v ľudskej plazme by sa považovalo za vhodnejšie.

Aspekty kvality

Účinná látka

Účinná látka betahistín hydrochlorid je opísaná v Európskom liekopise. Výbor CHMP usúdil, že chemicko-farmaceutická dokumentácia a vedecké hlásenie o betahistíne sú dostatočne kvalitné, čo sa týka súčasných požiadaviek európskych regulačných úradov.

Kontrolné testy a špecifikácie lieku boli dostatočné.

V 6-mesačnej urýchlenej štúdii stability (40 °C/ 75 % RH), ani v 5-ročnej štúdii stability s kontrolovanou teplotou okolia sa nezistili významné zmeny. Na základe toho výbor CHMP navrhol pre betahistín hydrochlorid obdobie opakovaného testovania na 5 rokov.

Liek

Špecifikácie lieku obsahujú príslušné ukazovatele pre túto dávkovaciu formu. Boli predložené potvrdenia o platnosti analytických metód. Boli predložené analytické údaje, výber pomocných látok bol odôvodnený a ich funkcie boli vysvetlené.

Z výsledkov analýzy vyplýva, že konečné lieky spĺňajú navrhnuté špecifikácie.

Podmienky použité v štúdiách stability sú v súlade s usmernením ICH o stabilite. Kontrolné testy a špecifikácie lieku sú dostatočné.

Neklinické aspekty

Betahistín je štruktúrally analóg endogénneho histamínu. Jeho presný biochemický spôsob účinku, ani jeho receptorová špecifickosť a afinita neboli dosiaľ objasnené.

Farmakodynamické, farmakokinetické a toxikologické vlastnosti betahistínu sú dobre známe. Keďže betahistín má široké použitie a je to dobre známa účinná látka, nie sú potrebné ďalšie štúdie a držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh nepredložil žiadnu štúdiu. Výbor CHMP súhlasil s tým, že z neklinického pohľadu nevyplývajú žiadne námietky proti schváleniu lieku Betavert N 8 mg a Betavert N 16 mg.

Klinické aspekty

Farmakokinetika

Čistý betahistín dihydrochlorid sa v ľudskom tele nemohol spoľahlivo kvantifikovať.

Absorpcia: betahistín dihydrochlorid sa po perorálnom podaní rýchlo a úplne absorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie betahistín dihydrochloridu označeného uhlíkom C14 sa dosiahli približne 1 hodinu po perorálnom podaní dobrovoľníkom nalačno. Absolútna biologická dostupnosť betahistín dihydrochloridu nie je známa.

Distribúcia: Distribučný objem betahistín dihydrochloridu u človeka nie je známy. Betahistín sa vylučuje do materského mlieka v koncentráciách podobných koncentráciám zisteným v plazme.

Väzba betahistínu na proteíny v ľudskej plazme sa zisťovala rovnovážnou dialýzou. Väzba na proteíny v ľudskej plazme je menej ako 5 %.

Metabolizmus: Betahistín dihydrochlorid sa v pečeni rýchlo metabolizuje na neaktívny hlavný metabolit kyselinu 2-pyridylactovú a na demetyl-betahistín [2-(2-aminoetylpyridín)].

Eliminácia: Betahistín sa takmer úplne (85 % – 90 %) vylúči močom do 24 hodín. Betahistín sa vylučuje takmer úplne močom vo forme hlavného metabolitu. V moči sa nachádzajú len stopy demetyl-betahistín dihydrochloridu. Vylučovanie žľazou nie je významný spôsob vylučovania účinnej látky ani žiadneho z jej metabolitov.

Bioekvivalencia

Bioekvivalencia medzi liekom Betavert N a pôvodným liekom je založená na prístupe systému klasifikácie biofarmák (upustenie od štúdií bioekvivalencie). Diskutovalo sa o podmienkach vhodnosti upustenia od štúdií bioekvivalencie, pričom sa brali do úvahy: rozpustnosť, rozpúšťanie a absorpcia/priepustnosť.

Výsledky štúdie rozpustnosti preukázali vysokú rozpustnosť účinnej látky v širokom rozsahu pH.

S ohľadom na test rozpúšťania sa obidve sily testovaného lieku môžu klasifikovať ako „veľmi rýchlo rozpustné tablety“. Účinná látka sa rozpúšťa úplne a rýchlo, nezávisle od použitého média.

Hodnotenie priepustnosti a absorpcie účinnej látky bolo odvodené z jednej štúdie bioekvivalencie a hmotnostnej rovnováhy *in vivo*.

Štúdie systému klasifikácie biofarmák skúmajúce betahistín a jeho zmesi, ktoré tu boli uvedené, spolu s vlastnosťami účinnej látky (terapeutický index, bezpečnosť a úplná absorpcia) a zmesi (zloženie), poskytli silnú podporu pre upustenie od štúdií bioekvivalencie *in vivo* skúmajúcich liek Betavert N. Betahistín okrem toho spĺňa požiadavky regulačných úradov pre upustenie od štúdií bioekvivalencie pre skupinu zlúčenín s vysokou rozpustnosťou a úplnou absorpciou – čo zodpovedá 1. triede podľa systému klasifikácie biofarmák.

S ohľadom na tieto údaje dospel výbor CHMP k záveru, že betahistín dihydrochlorid sa podľa systému klasifikácie biofarmák môže zaradiť do 1. triedy vysoko rozpustných látok.

Klinická účinnosť /bezpečnosť

V predklinických a klinických skúškach sa preukázala účinnosť a bezpečnosť betahistín dihydrochloridu pri liečbe symptómov spojených s Menièrovou chorobou. Neboli predložené, ani potrebné nové údaje o bezpečnosti. Ani farmakokinetická štúdia neodhalila žiadne problémy týkajúce sa bezpečnosti.

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil dokumenty, ktoré uvádzajú podrobný opis systému dohľadu nad liekmi. Bolo predložené vyhlásenie podpísané držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh a osobou s kvalifikáciou pre vykonávanie dohľadu nad liekmi, z ktorého vyplýva, že držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh má služby osoby s kvalifikáciou pre dohľad nad liekmi a potrebné prostriedky na ohlásenie akejkoľvek nežiaducej reakcie vyskytujúcej sa buď v spoločenstve alebo v tretej krajine.

Referenčný členský štát usudzuje, že systém dohľadu nad liekmi, ako ho opisuje držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, spĺňa požiadavky opísané vo zväzku 9A o pravidlách pre lieky v Európskej únii, a poskytuje dostatočný dôkaz, že držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh má služby kvalifikovanej osoby zodpovednej za dohľad nad liekmi a má potrebné prostriedky na ohlásenie akejkoľvek obávanej nežiaducej reakcie, ktorá sa vyskytne buď v spoločenstve alebo v tretej krajine.

Hodnotenie pomeru prínosu a rizík

Hodnotenie pomeru prínosu a rizík je pozitívne.

Mechanizmus účinku betahistín dihydrochloridu nie je úplne jasný, ale liek je na trhu Európskej únie už pomerne dlhý čas, a preto je možné dospieť k záveru, že jeho použitie je overené a jeho účinnosť je dokázaná.

Prípravok betahistín sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich pre chýbajúce údaje o bezpečnosti a účinnosti. Neklinické farmakodynamické, farmakokinetické a toxikologické vlastnosti betahistín dihydrochloridu sú tiež dobre známe.

Rozpustnosť účinnej látky a rýchle rozpúšťanie lieku sa preukázali.

Teda s ohľadom na absorpciu korelujúcu s vysokou priepustnosťou, výbor CHMP považuje zaradenie betahistín dihydrochloridu do 1. triedy podľa systému klasifikácie biofarmák za opodstatnené. Teda liek je na základe prístupu upustenia od štúdií bioekvivalencie vhodný pre systém klasifikácie biofarmák.

ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA

Výbor CHMP dospel k záveru, že betahistín dihydrochlorid sa môže klasifikovať do 1. triedy podľa systému klasifikácie biofarmák. Liek sa považuje za bioekvivalentný s pôvodným liekom a pomer prínosu a rizík sa považuje za pozitívny.

Výbor CHMP odporučil udeliť povolenie (povolenia) na uvedenie lieku liek Betavert N a súvisiacich názvov na trh (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III.

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A
PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Schválený súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie balenia a písomná informácia pre používateľov sú výslednou verziou dosiahnutou počas postupu koordinačnej skupiny.