

**DODATEK I**

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE  
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV / IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Predlagatelj</b>	<b>(Izmišljeno) ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Avstrija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	tablete	peroralna uporaba
Avstrija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	tablete	peroralna uporaba
Bolgarija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	tablete	peroralna uporaba
Bolgarija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	tablete	peroralna uporaba
Češka republika		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija	Vertisan <sup>®</sup> 8 mg Tableta	8 mg	tablete	peroralna uporaba
Češka republika		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija	Vertisan <sup>®</sup> 16 mg Tableta	16 mg	tablete	peroralna uporaba
Nemčija	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG		Betavert <sup>®</sup> N 8 mg Tabletten	8 mg	tablete	peroralna uporaba

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Predlagatelj</b>	<b>(Izmišljeno) ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
	Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija					
Nemčija	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija		Betavert <sup>®</sup> N 16 mg Tabletten	16 mg	tablete	peroralna uporaba
Madžarska		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija	Vertisan <sup>®</sup> N 8 mg Tabletta	8 mg	tablete	peroralna uporaba
Madžarska		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija	Vertisan <sup>®</sup> N 16 mg Tabletta	16 mg	tablete	peroralna uporaba
Poljska		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija	Vertisan 8	8 mg	tablete	peroralna uporaba
Poljska		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija	Vertisan 16	16 mg	tablete	peroralna uporaba
Romunija		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija	Vertisan <sup>®</sup> 8 mg Comprimata	8 mg	tablete	peroralna uporaba
Romunija		HENNIG ARZNEIMITTEL	Vertisan <sup>®</sup> 16 mg	16 mg	tablete	peroralna uporaba

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Predlagatelj</b>	<b>(Izmišljeno) ime</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
		GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija	Comprimata			
Slovaška		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	tablete	peroralna uporaba
Slovaška		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Nemčija	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	tablete	peroralna uporaba

**DODATEK II**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE**

## ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

### SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA BETAVERT N IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Betahistin je analog histamina, ki je indiciran za zdravljenje vrtočlavice, povezane s funkcionalnimi motnjami vestibularnega aparata v okviru kompleksnih simptomov Menierjeve bolezni.

Izvirno zdravilo je Betaserc® 8, ki je na voljo kot 8-miligramske tablete. Imetnik dovoljenja za promet z izvirnim zdravilom je družba Solvay Pharma B.V. z Nizozemske.

Ta postopek zadeva zdravilo Betavert N, generično različico tablet betahistin dihidroklorida.

Zdravilo Betavert N je bilo 18. aprila 2007 s postopkom medsebojnega priznavanja odobreno v EU, pri čemer je bila Nemčija referenčna država članica, sedem zadevnih držav članic pa Avstrija, Bolgarija, Češka republika, Madžarska, Poljska, Romunija in Slovaška. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Betavert N je družba Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je dokazal, da sta po enkratni uporabi zdravili Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, Nemčija) in izvirno zdravilo Betaserc® 8 (Duphar, VB) biološko enakovredni. To so dokazali v študiji biološke enakovrednosti, kjer so raziskovali ravni glavnega presnovka v urinu, in s podpornimi študijami in vitro, izvedenimi med nacionalnim postopkom za pridobitev dovoljenja, iz česar so zaključili, da je nadaljnje študije biološke enakovrednosti na prostovoljcih upravičeno opustiti.

Češka republika je prišla do sklepa, da biološka enakovrednost zaradi izbrane analitične metode ni bila primerno dokazana in vivo. Ta problematika je bila napotena na usklajevalno skupino za postopek medsebojnega priznavanja in decentralizirane postopke za zdravila v humani medicini, referenčna država članica pa jo je ocenila. Ker do 60. dne dogovor ni bil dosežen, je bil postopek napoten na CHMP. CHMP je ocenil dokumentacijo in razpoložljive podatke, vključno s problematiko, ki so jo izrazile nasprotujoče zadevne države članice.

#### *Odločilno vrednotenje*

CHMP je prosil imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, naj jasno dokaže biološko enakovrednost med zdravilom Betavert N in njegovim izvornikom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je dokazal biološko enakovrednost z dvema vrstama podatkov: z in vivo študijo biološke enakovrednosti z merjenjem urina in z in vitro študijami biološke uporabnosti/biološke enakovrednosti na podlagi biofarmaceutskega klasifikacijskega sistema.

Topnost učinkovine zdravila in velika hitrost raztopitve produkta zdravila sta že bili nesporno dokazani. Določanje 2-piridil očetne kisline, aktivnega presnovka betahistina iz vzorcev urina ne velja za sodobno metodo; merjenje 2-piridil očetne kisline v človeški plazmi bi bilo bolj ustrezno.

#### **Vidiki kakovosti**

##### ***Učinkovina zdravila***

Zdravilna učinkovina betahistin hidroklorid je opisana v Evropski farmakopeji. CHMP je ocenil, da so kemijsko-farmaceutska dokumentacija in strokovno poročilo za betahistin zadovoljive kakovosti kar zadeva trenutne evropske zakonodajne zahteve.

Kontrolni preskusi in specifikacije učinkovine zdravila so bile zadostno predstavljeni.

V šestmesečni pospešeni študiji stabilnosti (40°C/75 % relativna vlažnosti) in v do 5 let trajajoči študiji stabilnosti pri nadzorovani sobni temperaturi bistvenih sprememb niso opazili. Na podlagi tega je CHMP za betahistin hidroklorid predlagal ponovitev preskusov čez 5 let.

## **Zdravilo**

Specifikacije izdelka pokrivajo ustrezne parametre za to obliko odmerka. Predstavljene so bile potrditve analitičnih metod. Predloženi so bili analitični podatki, izbira pomožnih snovi pa utemeljena in njihovo delovanje razloženo.

Rezultati analiz kažejo, da končni izdelki izpolnjujejo predlagane specifikacije.

Pogoji, uporabljeni v študijah stabilnosti, so v skladu s smernicami stabilnosti Mednarodne konference o usklajevanju (ISH). Kontrolni preskusi in specifikacije zdravila so bili zadostno predstavljeni.

## **Neklinični vidiki**

Betahistin je strukturni analog endogenega histamina. Natančen biokemijski način delovanja ter njegova specifičnost in afiniteta za receptorje do sedaj niso bili razjasnjeni.

Farmakodinamične, farmakokinetične in toksikološke lastnosti betahistina so dobro znane. Ker je betahistin široko uporabna, dobro znana zdravilna učinkovina, dodatne študije niso potrebne in jih imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil. CHMP se strinja, da z nekliničnega vidika ugovorov za odobritev zdravil Betavert N 8 mg and Betavert N 16 mg ni bilo.

## **Klinični vidiki**

### ***Farmakokinetika***

Čistega betahistin dihidroklorida ne moremo zanesljivo oceniti v človeškem telesu.

*Absorpcija:* po zaužitju se betahistin dihidroklorid hitro in v celoti absorbira. Najvišje plazemske koncentracije C14-označenega betahistin dihidroklorida so pri teščih prostovoljcih dosežene približno 1 uro po zaužitju. Popolna biološka razpoložljivost betahistin dihidroklorida ni znana.

*Porazdelitev:* Volumen porazdelitve betahistin dihidroklorida pri človeku ni znan. Betahistin se izloča z materinim mlekom v koncentracijah, podobnih tistim v plazmi.

Vezavo betahistina na beljakovine človeške plazme so merili z ravnotežno dializo. Vezava na beljakovine človeške plazme je manjša od 5 %.

*Presnova:* Betahistin dihidroklorid se v jetrih hitro pretvori v glavni neaktivni metabolit 2-piridil očetno kislino in v demetil betahistin [2-(2 aminoetil piridin)].

*Izločanje:* betahistin se skoraj v celoti (85 % – 90 %) izloči z urinom; v 24 urah se betahistin praktično popolnoma izloči kot glavni presnovek v urinu. Desmetil betahistin dihidroklorid se v urinu nahaja le v sledovih. Izločanje z žolčem ne predstavlja bistvene poti izločanja zdravilne učinkovine ali katerega od njegovih presnovkov.

### ***Biološka enakovrednost***

Biološka enakovrednost med zdravilom Betavert N in izvornim zdravilom temelji na pristopu biofarmacevtskega klasifikacijskega sistema (bio-opustitev). Na posvetovanju o pogojih za primernost te bio-opustitve so upoštevali: topnost, raztopitev in absorpcijo/prepustnost.

Rezultati študije topnosti so pokazali visoko topnost zdravilne učinkovine prek širokega pH spektra.

Ob upoštevanju preskusa raztopitve lahko uvrstimo obe jakosti izdelka med „zelo hitro raztoplјive tablete“.

Zdravilo se popolnoma in hitro raztopi, ne glede na uporabljen medij.

Vrednotenje prepustnosti in absorpcije zdravilne učinkovine je bilo povzeto iz študije biološke

enakovrednosti in študije masnega ravnotežja in vivo.

Na podlagi biofarmacevtskega klasifikacijskega sistema narejene študije učinkovine betahistina in formulacije betahistina, predstavljene tukaj poleg lastnosti zdravila (terapevtski indeks, varnost in popolna absorpcija) in formulacij (sestava), močno podpirajo opustitev *in vivo* študij biološke enakovrednosti za zdravilo Betavert N. Poleg tega betahistin izpolnjuje predpisane zahteve za odobritev bio-opustitve, saj spada v skupino visoko topnih in popolnoma absorbiranih spojin – v skladu z razredom I biofarmacevtskega klasifikacijskega sistema.

CHMP je ob upoštevanju teh podatkov sklenil, da se betahistin dihidroklorid po biofarmacevtskem klasifikacijskem sistemu lahko uvrsti v visoko topni razred I.

### ***Klinična učinkovitost/varnost***

Učinkovitost in varnost betahistin dihidroklorida pri zdravljenju simptomov, povezanih z Menierjevo

bolezni, sta bili dokazani v predkliničnih in kliničnih preskušanjih. Novi podatki o varnosti niso priloženi in niso potrebni. Študija farmakokinetike prav tako ni razkrila nikakršnih vprašanj glede varnosti.

#### *Sistem farmakovigilance*

Imetnik dovoljenja za promet je priložil dokumentacijo, ki natančno opisuje sistem farmakovigilance. Priložena je bila tudi izjava, ki sta jo podpisala imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in za farmakovigilanco usposobljena oseba, o tem, da ima imetnik dovoljenja za promet z zdravilom storitve usposobljene osebe, odgovorne za farmakovigilanco, in da so bila zagotovljena potrebna sredstva za obveščanje o kakršnih koli neželenih učinkih, ki bi se zgodili v Skupnosti ali v tretji državi.

Referenčna država članica je mnenja, da sistem farmakovigilance, ki ga je opisal imetnik dovoljenja za promet, izpolnjuje zahteve, opisane v zvezku 9A „Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski uniji“, in zadostno dokazuje, da ima imetnik dovoljenja za promet z zdravilom storitve usposobljene osebe, odgovorne za farmakovigilanco, in ima potrebna sredstva za obveščanje o kakršnih koli neželenih učinkih, do katerih bi lahko prišlo v Skupnosti ali v tretji državi.

#### **Ocena razmerja med koristmi in tveganji**

Ocena razmerja med koristmi in tveganji je pozitivna.

Mehanizem delovanja betahistin dihidroklorida ni povsem jasen, vendar pa je izdelek na trgu EU že dalj časa in zato lahko zaključimo, da je njegova uporaba dobro uveljavljena in učinkovitost dokazana.

Zaradi pomanjkljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba betahistina pri otrocih in mladostnikih ni priporočena. Neklinične farmakodinamične, farmakokinetične in toksikološke lastnosti betahistin dihidroklorida so prav tako dobro znane.

Topnost učinkovine zdravila in velika hitrost raztopitve zdravila sta bili dokazani.

Za zaključek je CHMP mnenja, da je ob upoštevanju absorpcije v povezavi z visoko prepustnostjo, uvrstitev betahistin dihidroklorida v razred I po biofarmaceutskem klasifikacijskem sistemu utemeljena. Posledično je zdravilo primerno za pristop bio-opustitve po biofarmaceutskem klasifikacijskem sistemu.



## **PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE**

CHMP je sklenil, da se betahistin dihidroklorid lahko uvrsti v razred I po biofarmaceutskem klasifikacijskem sistemu. Izdelek je biološko enakovreden svojemu izvornemu zdravilu, razmerje med koristmi in tveganji pa se šteje kot pozitivno.

CHMP je priporočil odobritev dovoljenj(a) za promet z zdravilom Betavert N in z njim povezanih imen (glejte Dodatek I).

### **DODATEK III**

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so zadnje različice, ki so bile pripravljene v postopku koordinacijske skupine.