

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM(ER), STYRK(A)(OR),
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLE(T)(N) SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Sökanden	Läkemedlets namn Namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringssätt
Österrike		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	tabletter	oral användning
Österrike		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	tabletter	oral användning
Bulgarien		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	tabletter	oral användning
Bulgarien		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	tabletter	oral användning
Tjeckien		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan [®] 8 mg Tableta	8 mg	tabletter	oral användning
Tjeckien		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan [®] 16 mg Tableta	16 mg	tabletter	oral användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Sökanden	Läkemedlets namn Namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringssätt
Tyskland	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland		Betavert [®] N 8 mg Tabletten	8 mg	tabletter	oral användning
Tyskland	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland		Betavert [®] N 16 mg Tabletten	16 mg	tabletter	oral användning
Ungern		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan [®] N 8 mg Tabletta	8 mg	tabletter	oral användning
Ungern		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan [®] N 16 mg Tabletta	16 mg	tabletter	oral användning
Polen		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan 8	8 mg	tabletter	oral användning
Polen		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan 16	16 mg	tabletter	oral användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Sökanden	Läkemedlets namn Namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Rumänien		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan® 8 mg Comprimate	8 mg	tabletter	oral användning
Rumänien		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan® 16 mg Comprimate	16 mg	tabletter	oral användning
Slovakien		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	tabletter	oral användning
Slovakien		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Tyskland	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	tabletter	oral användning

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL FÖR ETT POSITIVT YTTRANDE

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV BETAVERT N MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Betahistin är en analog till histamin som är indicerat vid behandling av yrsel i samband med funktionsstörningar i vestibularapparaten vid Ménières sjukdom.

Originalläkemedlet är Betaserc® 8 som finns som 8 mg tabletter. Innehavare av godkännandet för försäljning av originalläkemedlet är Solvay Pharma B.V. i Nederländerna.

Detta förfarande berör Betavert N, en generisk version av tabletter med betahistindihydroklorid.

Betavert N godkändes i EU den 18 april 2007 under ett förfarande för ömsesidigt godkännande (MRP) med Tyskland som referensmedlemsstat (RMS) plus 7 berörda medlemsstater (CMS): AT, BG, CZ, HU, PL, RO och SK. Innehavaren av godkännandet för försäljning av Betavert N är Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG

Innehavaren av godkännandet för försäljning har visat att Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, Tyskland) och originalläkemedlet, Betaserc® 8 (Duphar, UK), är bioekvivalenta efter en administrering. Detta gjordes genom en bioekvivalensstudie där man undersökte nivåerna av den huvudsakliga metaboliten i urinen samt genom stödjande *in vitro*-studier, utförda under det nationella förfarandet för godkännande. Man kom till slutsatsen att det är motiverat att göra avkall på vidare bioekvivalensstudier på frivilliga.

Tjeckien kom fram till att bioekvivalensen inte demonstrerats tillfredställande *in vivo* på grund av valet av analytisk metod. Frågan hänsköts till CMD(h) (Samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – humanläkemedel) och en bedömning genomfördes av referensmedlemsstaten. Eftersom ingen enighet uppnåts efter 60 dagar hänsköts förfarandet till Kommittén för humanläkemedel (CHMP). CHMP utvärderade dossiern och tillgängliga data, inklusive den fråga som tagits upp av den invändande berörda staten.

Kritisk utvärdering

CHMP uppmanade innehavaren av godkännandet för försäljning att klart och tydligt bevisa bioekvivalensen mellan Betavert N och originalläkemedlet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning påvisade bioekvivalens med hjälp av två typer av data: en bioekvivalensstudie *in vivo* med urinmätning och *in vitro*-studier av BA/BE baserat på BCS (Biopharmaceutics Classification System).

Läkemedelssubstansens löslighet och läkemedlets snabba upplösningshastighet hade redan obestriddligen bevisats.

Fastställandet av 2-pyridylättiksyra (PAA), betahistinetts aktiva metabolit, från urinprover ansågs inte vara en fullt modern metod. Mätning av PAA i mänsklig plasma hade ansetts vara mer lämpligt.

Kvalitetsaspekter

Läkemedelssubstans

Den aktiva substansen betahistindihydroklorid beskrivs i den europeiska farmakopén (Ph.Eur.). CHMP ansåg att den kemisk-farmaceutiska dokumentationen och expertrapporten för betahistin var av tillräcklig kvalitet utifrån de nuvarande Europeiska myndighetskraven.

Kontrolltesterna och specifikationerna för läkemedelssubstansen hade utarbetats på adekvat sätt.

Inga signifikanta förändringar observerades under 6 månaders accelererad stabilitetsstudie (40°C/75 % RH) eller under upp till 5 års stabilitetsstudie med kontrollerad rumstemperatur. Utifrån detta föreslog CHMP en omtäkningsperiod på fem år för betahistindihydroklorid.

Läkemedelsprodukt

Produktspecifikationerna tar upp lämpliga parametrar för denna doseringsform. Man har presenterat valideringar av de analytiska metoderna. Analytiska data lämnades in och valet av hjälpämnen motiverades och deras funktion förklarades.

Analysresultaten visar att de färdiga produkterna uppfyller föreslagna specifikationer.

De förhållanden som användes i stabilitetsstudierna följer ICH:s stabilitetsriktlinje. Kontrolltesterna och specifikationerna för läkemedelsprodukten har utarbetats på tillfredsställande sätt.

Icke-kliniska aspekter

Betahistin är en strukturell analog till endogent histamin. Dess exakta biokemiska verkningsmekanism liksom dess receptorspecificitet och receptoraffinitet har kunnat klarläggas först nu.

De farmakodynamiska, farmakokinetiska och toxikologiska egenskaperna för betahistin är välkända.

Eftersom betahistin är en mycket använd, välkänd aktiv substans krävs inga ytterligare studier och innehavaren av godkännandet för försäljning har heller inte tillhandahållit någon sådan. CHMP beslutade att det inte fanns några invändningar mot godkännande av Betavert N 8 mg och Betavert N 16 mg ur en icke-klinisk synvinkel.

Kliniska aspekter

Farmakokinetik

Ren betahistindihydroklorid kunde inte kvantifieras tillförlitligt i människokroppen.

Absorption: Efter oral administrering absorberas betahistindihydroklorid snabbt och fullständigt. De högsta plasmakoncentrationerna av C14-märkt betahistindihydroklorid uppnås ca 1 timme efter oral administrering hos fastande frivilliga. Den absoluta biotillgängligheten för betahistindihydroklorid är inte känd.

Distribution: Distributionsvolymen hos människa för betahistindihydroklorid är inte känd. Betahistin utsöndras i bröstmjölk i koncentrationer som liknar de som återfinns i plasma.

Bindningen av betahistin till humana plasmaproteiner har uppmätts genom jämviktsdialys. Bindningen till humant plasmaprotein är under 5 %.

Metabolism: Betahistindihydroklorid metaboliseras snabbt i levern till den huvudsakliga inaktiva metaboliten 2-pyridylättiksyra och till demetyl-betahistin [2-(2-aminoetylpyridin)].

Eliminering: Utsöndringen av betahistin är nästan fullständig (85–90 %) i urinen inom 24 timmar. Betahistin utsöndras nästan helt som den huvudsakliga metaboliten i urinen. Endast spår av demetyl-betahistindihydroklorid återfinns i urinen. Eliminering via gallan är inte ett signifikant elimineringsätt för det verksamma ämnet eller någon av dess metaboliter.

Bioekvivalens

Bioekvivalensen mellan Betavert N och originalläkemedet baseras på BCS-metoden (Biopharmaceutics Classification System) (en så kallad biowaiver). Villkoren för att denna ”biowaiver” ska vara lämplig har diskuterats med hänsyn till följande: löslighet, upplösning och absorption/permeabilitet.

Resultaten från löslighetsstudien visade en hög löslighet för den aktiva substansen inom ett stort Ph-område.

När det gäller upplösningstestet kan testproduktens båda styrkor klassificeras som ”mycket snabblösliga tabletter”. Läkemedelssubstansen upplöses fullständigt och snabbt oberoende av använt medium. Utvärderingen av permeabiliteten och absorptionen av den aktiva substansen hämtades från en bioekvivalens- och massbalansstudie *in vivo*.

BCS-studierna av betahistinsubstans och de formuleringar som presenteras här tillsammans med läkemedelssubstansens egenskaper (terapeutiskt index, säkerhet och fullständig absorption) och formuleringarna (sammansättning) gav starkt stöd för att ge avkall på *in vivo* BE-studier för Betavert N. Dessutom uppfyller betahistin myndighetskraven för beviljande av en ”biowaiver” då det tillhör den grupp föreningar som har hög löslighet och fullständig absorption – i överensstämmelse med Klass I i BCS. CHMP övervägde dessa data och fann att betahistindihydroklorid kan hänföras till klassen för hög löslighet enligt BCS, klass 1.

Klinisk effektivitet/säkerhet

Effektivitet och säkerhet för betahistindihydroklorid vid behandling av symptom i samband med Ménières sjukdom har demonstrerats i prekliniska och kliniska prövningar. Inga säkerhetsdata tillhandahålls eller behövs. En farmakokinetisk studie visade inte heller på några säkerhetsproblem.

System för läkemedelssäkerhet

Innehavaren av godkännandet för försäljning har tillhandahållit dokument som ger en detaljerad beskrivning av systemet för läkemedelssäkerhet. Ett uttalande har tillhandahållits som är undertecknat av innehavaren av godkännandet för försäljning och en behörig person som ansvarar för läkemedelssäkerhet, vilket visar att innehavaren av godkännandet för försäljning anlitar en ansvarig person för läkemedelssäkerheten och har nödvändiga hjälpmedel för att anmäla biverkningar antingen inom gemenskapen eller i ett tredjeland.

Referensmedlemsstaten anser att det system för läkemedelssäkerhet som innehavaren av godkännande för försäljning beskriver uppfyller kraven som beskrivs i volym 9A av *Rules Governing Medicinal Products in the European Union* och tillhandahåller tillräckliga bevis på att innehavaren av godkännandet för försäljning har en behörig person som ansvarar för läkemedelssäkerhet samt har nödvändiga hjälpmedel för att anmäla biverkningar som misstänks förekomma antingen inom gemenskapen eller i ett tredjeland.

Bedömning av nytta/risk

Bedömningen av nytta/risk är positiv.

Verkningsmekanismen i betahistindihydroklorid är inte helt klarlagd, men produkten har funnits på EU-marknaden under lång tid och man kan därför dra slutsatsen att dess användning är väletablerad och dess effektivitet bevisad.

Beredning av betahistin rekommenderas inte för användning på barn och ungdomar då det saknas data om säkerhet och effekt. Icke-kliniska farmakodynamiska, farmakokinetiska och toxikologiska egenskaper för betahistindihydroklorid är också välkända.

Läkemedelssubstansens löslighet och läkemedlets snabba upplösningshastighet har bevisats.

Slutligen anser CHMP att det är motiverat att hänföra betahistindihydroklorid till BCS-klass I med hänsyn till absorptionen i relation till hög permeabilitet. Som en följd av detta lämpar sig produkten för BCS-baserad ”biowaiver”.

SKÄL TILL ETT POSITIVT YTTRANDE

CHMP fann att betahistindihydroklorid kan klassificeras som klass I enligt BCS. Produkten bedöms vara bioekvivalent med originalläkemedlet och förhållandet nytta/risk bedöms som positivt.

CHMP rekommenderar att Betavert N med synonymer (se bilaga I) godkänns för försäljning.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Den gällande produktresumén, märkningen och bipacksedeln är de slutliga versioner som fastslagits vid behandlingen i samordningsgruppen.