

LISA I

**RAVIMI(TE) NIMETUSTE, RAVIMVORMI(DE), TUGEVUS(T)E, MANUSTAMISVIISI(DE),
TAOTLEJA(TE), MÜÜGILOA HOIDJA(TE) LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

Liikmesriik EL/EMP	Müügiloa hoidja	Taotleja	(Ravimi väljamõeldud) nimetus	Tugevus	Ravimivorm	Manustamisviis
Austria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	Tablett	Suukaudne
Austria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	Tablett	Suukaudne
Bulgaaria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	Tablett	Suukaudne
Bulgaaria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	Tablett	Suukaudne
Tšehhi Vabariik		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa	Vertisan [®] 8 mg Tableta	8 mg	Tablett	Suukaudne
Tšehhi Vabariik		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa	Vertisan [®] 16 mg Tableta	16 mg	Tablett	Suukaudne
Saksamaa	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG		Betavert [®] N 8 mg Tabletten	8 mg	Tablett	Suukaudne

Liikmesriik EL/EMP	Müügiloo hoidja	Taotleja	(Ravimi väljamõeldud) nimetus	Tugevus	Ravimivorm	Manustamisviis
	Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa					
Saksamaa	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa		Betavert [®] N 16 mg Tabletten	16 mg	Tablett	Suukaudne
Ungari		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa	Vertisan [®] N 8 mg Tabletta	8 mg	Tablett	Suukaudne
Ungari		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa	Vertisan [®] N 16 mg Tabletta	16 mg	Tablett	Suukaudne
Poola		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa	Vertisan 8	8 mg	Tablett	Suukaudne
Poola		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa	Vertisan 16	16 mg	Tablett	Suukaudne
Rumeenia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa	Vertisan [®] 8 mg Comprimat	8 mg	Tablett	Suukaudne
Rumeenia		HENNIG ARZNEIMITTEL	Vertisan [®] 16 mg	16 mg	Tablett	Suukaudne

Liikmesriik EL/EMP	Müügiloa hoidja	Taotleja	(Ravimi väljamõeldud) nimetus	Tugevus	Ravimivorm	Manustamisviis
		GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa	Comprimat			
Slovakkia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	Tablett	Suukaudne
Slovakkia		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksamaa	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	Tablett	Suukaudne

II LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA POSITIIVSE ARVAMUSE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

BETAVERT N-i JA SARNASTE NIMETUSTE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Beetahistiin on histamiini analoog, mis on näidustatud vestibulaaraparaadi funktsionaalsete häiretega seotud vertiigo raviks Menière'i tõve sümptomikompleksi kontekstis.

Originaalravimit Betaserc® 8 turustatakse 8 mg tablettidena. Originaalravimi müügiloo hoidja Solvay Pharma B.V. paikneb Madalmaades.

Käesolev menetlus on seotud ravimiga Betavert N, mis on beetahistiindihüdrokloriidi tablettide geneeriline variant.

Betavert N-ile anti Euroopa Liidus müügiluba 18. aprillil 2007 vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu, milles viiteliikmesriik oli Saksamaa ja milles osales 7 asjaomast liikmesriiki: Austria, Belgia, Tšehhi Vabariik, Ungari, Poola, Rumeenia ja Slovakkia. Ravimi Betavert N müügiloo hoidja on Hennig Arzneimittel GmbH & Co.KG.

Müügiloo hoidja tõestas, et Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, Saksamaa) ja originaalravim Betaserc® 8 (Duphar, Ühendkuningriik) on ühekordse manustamise järel bioekvivalentsed. Selleks korraldati bioekvivalentsuse uuring, milles uuriti põhimetaboliidi kontsentratsiooni uriinis. Müügiloo andmise riikliku menetluse kulgu järgides tehti ka toetavad *in vitro* uuringud, mille alusel jõuti järeldusele, et õigustatud on loobumine täiendavatest bioekvivalentsuse uuringutest vabatahtlikel.

Tšehhi Vabariik oli arvamusel, et bioekvivalentsus ei ole analüüsimeetodi valiku tõttu *in vivo* korrektselt tõestatud. Asi esitati inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühmale ning viiteliikmesriik viis läbi hindamise. Et menetluse 60. päevaks kokkulepet ei saavutatud, esitati asi menetlemiseks inimravimite komiteele. Inimravimite komitee hindas toimikut ja olemasolevaid andmeid, sealhulgas vastu olnud asjaomase liikmesriigi tõstatatud küsimust.

Kriitiline hindamine

Inimravimite komitee palus müügiloo hoidjal selgelt tõestada ravimi Betavert N ja originaalravimi bioekvivalentsus.

Müügiloo hoidja esitas bioekvivalentsuse tõestuseks kahte tüüpi andmed: *in vivo* bioekvivalentsuse uuringu tulemused, milles mõõdeti sisaldust uriinis, ja biofarmatseutilisel klassifikatsioonisüsteemil põhinevate *in vitro* biosaadavuse / bioekvivalentsuse uuringute tulemused.

Toimeaine lahustuvus ja ravimi suur lahustumiskiirus olid juba kindlalt tõestatud.

Beetahistiini toimiva metaboliidi 2-püridüüläädikhappe (PAA) kontsentratsiooni määramist uriinis ei peetud nüüdisaegseks meetodiks. 2-püridüüläädikhappe kontsentratsiooni määramine inimese plasmas oleks olnud sobivam meetod.

Kvaliteediaspektid

Toimeaine

Toimeainet beetahistiinhüdrokloriidi on kirjeldatud Euroopa Farmakopöas. Inimravimite komitee oli arvamusel, et beetahistiini keemilis-farmatseutiline dokumentatsioon ja ekspertaruanne on Euroopa kehtivaid õigusakte arvestades küllaldase kvaliteediga.

Asjakohaselt olid korraldatud toimeaine kontrollanalüüsid ja koostatud dokumentatsioon.

6-kuulises kiirendatud stabiilsusuuringus (40 °C, suhteline õhuniiskus 75%) ja kuni 5 aasta pikkuses kontrollrühmaga toatemperatuuril säilitamise stabiilsusuuringus olulisi muutusi ei täheldatud. Nendele andmetele tuginedes soovitas inimravimite komitee beetahistiinhüdrokloriidi jaoks korraldada korduskatseid iga 5 aasta järel.

Ravim

Ravimi dokumentatsioon hõlmab annustusviisi asjakohaseid parameetreid. Analüüsimeetodite valideerimistulemused on esitatud. Analüüsiandmed on esitatud ja abiainete valik põhjendatud ning nende funktsioonid selgitatud.

Analüüsitulemused näitavad, et lõplik ravim vastab väljapakutud dokumentatsioonile. Stabiilsusuuringute tingimused vastavad programmi ICH stabiilsusuuringute suunisele. Asjakohaselt olid korraldatud ravimi kontrollanalüüsid ja koostatud dokumentatsioon.

Mittekliinilised aspektid

Beetahistiin on endogeense histamiini struktuuriline analoog. Selle täpne toimemehhanism ning spetsiifilisus ja afiinsus retseptorite suhtes ei ole seni täpselt teada. Beetahistiini farmakodünaamilised, farmakokineetilised ja toksikoloogilised omadused on hästi teada. Et beetahistiin on laialdaselt kasutuses hästi tuntud toimeaine, ei ole lisauuringud vaja ja müügiloa hoidja ei ole ühtegi esitanud. Inimravimite komitee oli arvamisel, et ravimi Betavert N 8 mg ja Betavert N 16 mg heakskiitmisel mittemeditiinilisi vastuväiteid ei ole.

Kliinilised aspektid

Farmakokineetika

Puhast beetahistiindihüdrokloriidi ei ole inimorganismis võimalik usaldusväärsel viisil mõõta. *Imendumine*. Suukaudse manustamise järel imendub beetahistiindihüdrokloriid kiiresti ja täielikult. ¹⁴C-märgistatud beetahistiindihüdrokloriidi tippkontsentratsioon plasmas saabub ligikaudu üks tund pärast suukaudset manustamist söömata vabatahtlikele. Beetahistiindihüdrokloriidi absoluutne biosaadavus ei ole teada.

Jaotumine. Beetahistiindihüdrokloriidi jaotusruumala inimesel ei ole teada. Beetahistiin eritub rinnapiima plasmakontsentratsiooniga sarnases kontsentratsioonis.

Beetahistiini seondumist inimese plasmavalkudega on mõõdetud ekviliibriumdialüüsi abil. Seundumine inimese plasmavalkudega on alla 5%.

Metabolism. Beetahistiindihüdrokloriid metaboliseerub maksas kiiresti inaktiivseks põhimetaboliidiks 2-pürüüüläädikhappeks ja ühendiks demetüülbeetahistiin-[2-(2-aminoetüülpüridiin)].

Eliminatsioon. Beetahistiin väljutatakse peaaegu täielikult (85...90%) uriiniga 24 tunni jooksul ning peaaegu täielikult põhimetaboliidina. Uriinis on tuvastatavad vaid desmetüülbeetahistiindihüdrokloriidi jäljed. Sapi kaudu eliminatsioon ei ole toimeaine ega ühegi metaboliidi jaoks oluline eliminatsioonitee.

Bioekvivalentsus

Ravimi Betavert N ja originaalravimi vaheline bioekvivalentsus tugineb biofarmatseutilise klassifikatsioonisüsteemi lähenemisel (bioloogiline asendus). Arutati selle lähenemise sobivuse tingimusi, võttes arvesse lahustuvust, lahustumist ja imendumist / permeaablust.

Lahustuvuse uuringu tulemused näitasid toimeaine head lahustuvust suures pH-vahemikus.

Lahustumise uuringu tulemuste alusel võib analüüsitud ravimi mõlemad tugevused klassifitseerida väga kiiresti lahustuvateks tablettideks. Ravim lahustub täielikult ja kiiresti mis tahes kasutatud keskkonnas.

Toimeaine permeaabluse ja imendumise hinnang tuletati *in vivo* bioekvivalentsuse ja massitasakaalu uuringutest.

Beetahistiini ja käesolevas dokumendis käsitletud preparaatide ja ravimi omaduste (terapeutiline indeks, ohutus ja täielik imendumine) ning koostise analüüsimisel biofarmatseutilise klassifikatsioonisüsteemi kohastes uuringutes saadi kindlaid andmeid, millega põhjendada ravimi Betavert N *in vivo* bioekvivalentsuse uuringutest loobumist. Lisaks täidab beetahistiin kõik bioloogilise asenduse lubamiseks vajalikud õigusaktide nõuded, mis on määratud biofarmatseutilise klassifikatsioonisüsteemi I klassile vastavate hästi lahustuvate ja täielikult imenduvate ühendite rühmale.

Võttes arvesse neid andmeid, otsustas inimravimite komitee, et beetahistiindihüdrokloriidi võib määrata biofarmatseutilise klassifikatsioonisüsteemi I klassi kohaselt hästi lahustuvate ühendite klassi.

Kliiniline efektiivsus / ohutus

Beetahistiindihüdrokloriidi efektiivsus ja ohutus Menière'i tõvega seotud sümptomite ravis on tõestatud prekliinilistes ja kliinilistes uuringutes. Uusi ohutusandmeid ei esitatud ning neid ei ole ka vaja.

Farmakokineetika uuringus ohutusprobleeme ei selgunud.

Ravimiohutuse järelevalve süsteem

Müügiloa hoidja on esitanud dokumendid, milles esitatakse ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjalik kirjeldus. Müügiloa hoidja ja ravimiohutuse järelevalve pädeva isiku allkirjastatud tunnistus näitab, et müügiloa hoidja kasutab ravimiohutuse järelevalve pädeva isiku teenuseid ja et müügiloa hoidja on taganud vahendid ühenduses või kolmandas riigis tekkinud kõrvalnähtudest teatamiseks.

Viiteliikmesriik on arvamisel, et müügiloa hoidja kirjeldatud ravimiohutuse järelevalve süsteem täidab nõuded, mida on kirjeldatud Euroopa Liidu ravimieeskirjade köites 9A, ja et on küllaldaselt andmeid, et müügiloa hoidja kasutab ravimiohutuse järelevalve pädeva isiku teenuseid ja et müügiloa hoidjal on olemas vahendid ühenduses või kolmandas riigis tekkinud kõrvalnähtudest teatamiseks.

Kasulikkuse ja riski suhte hindamine

Kasulikkuse ja riski suhte hinnangu tulemus on positiivne.

Beetahistiindihüdrokloriidi toimetehhanism ei ole täielikult selge, kuid ravim on Euroopa Liidu turul olnud juba pikka aega, mistõttu võib järeldada, et ravimi kasutamine on hästi tõestatud ja efektiivsus tõestatud.

Beetahistiinipreparaate ei ole soovitatav ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete tõttu kasutada lastel ja noorukitel. Beetahistiindihüdrokloriidi mittekliinilised farmakodünaamilised, farmakokineetilised ja toksikoloogilised omadused on hästi teada.

Ravimiaine lahustuvus ja ravimi suur lahustumiskiirus on tõestatud.

Võttes arvesse suure permeaablusega seotud imendumist, peab inimravimite komitee õigustatuks beetahistiindihüdrokloriidi määramise biofarmatseutilise klassifikatsioonisüsteemi I klassi ravimiks. Seega saab ravimi korral kasutada ka biofarmatseutilisel klassifikatsioonisüsteemil põhinevat bioloogilise asenduse lähenemist.

POSITIIVSE ARVAMUSE ALUSED

Inimravimite komitee otsustas, et beetahistiindihüdrokloriidi võib biofarmatseutilise klassifikatsioonisüsteemi järgi klassifitseerida I klassi ravimiks. Ravimit peetakse originaalravimiga bioekvivalentseks ning selle kasulikkuse ja riski suhet positiivseks.

Inimravimite komitee soovitas ravimile Betavert N ja sarnastele nimetustele (vt I lisa) anda müügiloa.

III LISA

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Kehtivad ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on koordineerimisrühma menetluse tulemusena saavutatud lõplikud versioonid.