

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUDESTA,
ANTOREITISTÄ, HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Hakija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Itävalta		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa	Vertimen 8 mg Tabletten	8 mg	tabletit	suun kautta
Itävalta		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa	Vertimen 16 mg Tabletten	16 mg	tabletit	suun kautta
Bulgaria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa	Vertisan 8 mg Таблетка	8 mg	tabletit	suun kautta
Bulgaria		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa	Vertisan 16 mg Таблетка	16 mg	tabletit	suun kautta
Tšekin tasavalta		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa	Vertisan® 8 mg Tableta	8 mg	tabletit	suun kautta
Tšekin tasavalta		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa	Vertisan® 16 mg Tableta	16 mg	tabletit	suun kautta
Saksa	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG		Betavert® N 8 mg Tabletten	8 mg	tabletit	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Hakija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
	Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa					
Saksa	HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa		Betavert® N 16 mg Tabletten	16 mg	tabletit	suun kautta
Unkari		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa	Vertisan® N 8 mg Tabletta	8 mg	tabletit	suun kautta
Unkari		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa	Vertisan® N 16 mg Tabletta	16 mg	tabletit	suun kautta
Puola		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa	Vertisan 8	8 mg	tabletit	suun kautta
Puola		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa	Vertisan 16	16 mg	tabletit	suun kautta
Romania		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa	Vertisan® 8 mg Comprimate	8 mg	tabletit	suun kautta
Romania		HENNIG ARZNEIMITTEL	Vertisan® 16 mg	16 mg	tabletit	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Hakija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
		GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa	Comprimat			
Slovakian tasavalta		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa	Vertisan® 8 mg Tablety	8 mg	tabletit	suun kautta
Slovakian tasavalta		HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG Liebigstraße 1 – 2 65439 Flörsheim/Main Saksa	Vertisan® 16 mg Tablety	16 mg	tabletit	suun kautta

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA HYVÄKSYMISPERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ BETAVERT N JA SEN RINNAKKAISNIMIÄ (KATSO LIITE I)

Betahistiini on histamiinin analogi, joka on tarkoitettu käytettäväksi tasapainoelimen toiminnallisiin häiriöihin liittyvän huimauksen hoitoon Menièren oireyhtymän yhteydessä.

Alkuperäisvalmiste on Betaserc® 8, jota on saatavana 8 mg:n tabletteina. Alkuperäisvalmisteen myyntiluvan haltija on Solvay Pharma B.V., jonka kotipaikka on Alankomaissa.

Menettely koskee Betavert N -valmistetta. Se on geneerinen versio betahistiinidihydrokloriditableteista.

Betavert N hyväksyttiin EU:ssa 18. huhtikuuta 2007 kesikäisen tunnustamismenettelyn (MRP) kautta. Saksa oli viitejäsenvaltio (RMS). Asiaan liittyviä jäsenvaltioita (CMS) oli 7: Itävalta, Bulgaria, Tšekin tasavalta, Unkari, Puola, Romania ja Slovakia. Betavert N -valmisteen myyntiluvan haltija on Hennig Arzneimittel GmbH & Co KG.

Myyntiluvan haltija on osoittanut, että Betavert N (Hennig Arzneimittel GmbH, Saksa) ja alkuperäisvalmiste Betaserc® 8 (Duphar, Yhdistynyt kuningaskunta), ovat biologisesti samanarvoisia yhden antokerran jälkeen. Tämä osoitettiin biologisen samanarvoisuustutkimuksen avulla, jossa tutkittiin päämetaboliitin pitoisuuksia virtsassa, sekä tätä tutkimusta tukevien in vitro -tutkimusten avulla, jotka suoritettiin kansallisen hyväksyntämenettelyn yhteydessä. Tutkimusten perusteella katsottiin, että on perusteltua luopua vapaaehtoisilla ihmisillä tehtävistä biologisista samanarvoisuustutkimuksista.

Tšekin tasavalta tuli siihen johtopäätökseen, että in vivo -analyysit eivät osoittaneet biologista samanarvoisuutta asianmukaisesti, mikä johtui analysointimenetelmän valinnasta. Kysymys siirrettiin tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmälle (CMD(h)), ja viitejäsenvaltio suoritti arvioinnin. Koska 60 päivän aikana ei päästy yksimielisyyteen, kysymys siirrettiin lääkevalmistekomitealle. Lääkevalmistekomitea arvioi asiakirjat ja käytettävissä olevat tiedot, mukaan lukien vastustavan jäsenvaltion esittämän epäilyn.

Kriittinen arviointi

Lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa osoittamaan selkeästi Betavert N -valmisteen ja alkuperäisvalmisteen biologisen samanarvoisuuden.

Myyntiluvan haltija osoitti biologisen samanarvoisuuden kahdenlaisten tietojen avulla: biologisella in vivo -samanarvoisuustutkimuksella, jossa mitattiin virtsapitoisuuksia, ja biologisilla in vitro -samanarvoisuus- ja hyväksikäytettävyytutkimuksilla, jotka perustuivat biofarmaseuttiseen luokitusjärjestelmään (Biopharmaceutics Classification System, BCS).

Lääkeaineen liukoisuudesta ja lääkevalmisteen nopeasta liukenemisestä oli jo kiistattomat todisteet.

2-pyridyylieetikahapon (2-Pyridylacetic acid, PAA), betahistiinin aktiivisen metaboliitin, määrittämistä virtsanäytteistä ei pidetty ajanmukaisena menetelmänä. Plasman PAA-pitoisuuden mittaamista olisi pidetty sopivampana.

Tehokkuus

Lääkeaine

Vaikuttavaa ainetta betahistiinihydrokloridia kuvaillaan Euroopan farmakopeassa (Ph.Eur).

Lääkevalmistekomitea katsoi, että betahistiiniä koskevat kemiallis-farmaseuttiset asiakirjat ja asiantuntijalausunto ovat Euroopan nykyisten sääntelyvaatimusten valossa riittävän laadukkaita.

Lääkevalmisteele laaditut tarkastuskokeet ja määritykset olivat riittäviä.

Kuuden kuukauden nopeutetussa säilyvyystutkimuksessa (40 °C/ suhteellinen kosteus 75 %) ja viisi vuotta kestävässä, huonelämpötilassa tehdyssä kontrolloidussa säilyvyystutkimuksessa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Niiden perusteella lääkevalmistekomitea ehdotti betahistiinihydrokloridille uutta viiden vuoden testausjaksoa.

Lääkevalmiste

Tuotetiedot kattavat tämän annostelumuodon asianmukaiset parametrit. Analysointimenetelmille on esitetty vahvistus. Analyysitiedot on toimitettu. Apuaineiden valinta perusteltiin ja niiden tehtävä selitettiin.

Analyysin tulokset osoittavat, että valmiit tuotteet ovat ehdotettujen määritysten mukaisia. Säilyvyystutkimusten olosuhteet ovat ICH:n ohjeiden mukaiset. Lääkevalmisteele on laadittu riittävät tarkastuskokeet ja määritykset.

Ei-kliiniset ominaisuudet

Betahistiini on endogeenisen histamiinin rakenteellinen analogi. Sen tarkkaa biokemiallista vaikutustapaa ja sen spesifiteettiä ja affiniteettiä reseptoreihin ei ole tätä ennen selvitetty.

Betahistiinin farmakodynaamiset, farmakokineettiset ja toksikologiset ominaisuudet ovat hyvin tunnettuja. Koska betahistiini on laajalti käytetty, hyvin tunnettu vaikuttava aine, lisätutkimuksia ei tarvita, eikä myyntiluvan haltija tarjoa niitä. Lääkevalmistekomitea oli sitä mieltä, että ei-kliinisestä näkökulmasta Betavert N 8 mg:n ja Betavert N 16 mg:n hyväksymiselle ei ole esteitä.

Kliiniset ominaisuudet

Farmakokinetiikka

Puhdasta betahistiinidihydrokloridia ei voitu määrittää luotettavasti ihmisen ruumiissa.

Imeytyminen: suun kautta annettuna betahistiinidihydrokloridi imeytyy nopeasti ja täydellisesti. C14-betahistiinidihydrokloridin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan paastoavilla vapaaehtoisilla koehenkilöillä noin tunnin kuluttua lääkevalmisteen antamisesta suun kautta. Betahistiinidihydrokloridin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei tunneta.

Jakautuminen: Betahistiinidihydrokloridin jakautumistilavuutta ihmisillä ei tunneta. Betahistiini erittyy rintamaitoon samanlaisina pitoisuuksina kuin plasmassa.

Betahistiinin sitoutumista ihmisen plasmaproteiineihin on mitattu tasapainodialyysillä. Plasmaproteiineihin sitoutumista esiintyy alle 5%.

Metabolia: Betahistiinidihydrokloridi metabolisoituu nopeasti maksassa inaktiiviseen päämetaboliittiin, 2-pyridyylitikkahappoon ja dimetyylibetahistiiniin [2-(2-aminoetyylipyridiini)].

Eliminaatio: Betahistiini erittyy lähes yksinomaan (85 % - 90 %) virtsaan 24 tunnin sisällä. Betahistiini erittyy virtsaan lähes täysin päämetaboliittina. Virtsasta löytyy vain pieniä määriä demetyylibetahistiinidihydrokloridia. Sapen kautta poistuminen ei ole vaikuttavan aineen tai sen metaboliittien kannalta merkittävä eliminaatioreitti.

Biologinen samanarvoisuus

Betavert N -valmisteen ja alkuperäisvalmisteen biologinen samanarvoisuus perustuu biofarmaseuttisen luokitusjärjestelmän (BCS) lähestymistapaan (in vivo -kokeiden korvaaminen muilla menetelmillä). In vivo -kokeet korvaavien menetelmien soveltuvuusehtoja käsiteltäessä on otettu huomioon seuraavat tekijät: liukoisuus, liukeneminen ja imeytyminen/läpäisevyys.

Liukoisuustutkimuksen tulosten mukaan aktiivinen aine liukenee hyvin laajalla pH-alueella.

Kun liukenemiskoe otetaan huomioon, testattavan tuotteen molemmat vahvuudet voidaan luokitella "erittäin nopeasti liukeneviksi tableteiksi". Lääkeaine liukenee täysin ja nopeasti sovelletusta väliaineesta riippumatta.

Vaikuttavan aineen läpäisevyyden ja imeytymisen arviointi saatiin biologisesta in vivo -samanarvoisuus- ja massatasapainotutkimuksesta.

Tässä lääkeaineen ominaisuuksien (terapeuttinen indeksi, turvallisuus ja täydellinen imeytyminen) ja muotojen (koostumuksen) ohella esitetyt betahistiiniä ja sen muotoja koskevat biofarmaseuttiset luokittelututkimukset tukivat vahvasti Betavert N -valmistetta koskevista biologisista in vivo -samanarvoisuustutkimuksista luopumista. Lisäksi betahistiini täyttää in vivo -tutkimukset korvaavien menetelmien käyttömahdollisuutta koskevat sääntelyvaatimukset, koska se kuuluu BCS I-lääkeaineluokan erittäin liukoisiin ja täydellisesti imeytyviin yhdisteisiin.

Lääkevalmistekomitea otti nämä tiedot huomioon ja katsoi, että betahistiinidihydrokloridi voidaan luokitella biofarmaseuttisen luokitusjärjestelmän mukaisesti erittäin liukoiseksi I luokan aineeksi.

Kliininen tehokkuus/turvallisuus

Betahistiinidihydrokloridin tehokkuus ja turvallisuus Menièreen tautiin liittyvien oireiden hoidossa on osoitettu prekliinisissä ja kliinisissä kokeissa. Uusia turvallisuustietoja ei tarjota, eikä niitä tarvita. Myöskään farmakokineettisessä tutkimuksessa ei ilmennyt turvallisuuteen liittyviä ongelmia.

Lääketurvatoiminta

Myyntiluvan haltija on toimittanut asiakirjoja, joissa esitetään yksityiskohtainen kuvaus lääketurvatoiminnan järjestelmästä. Se on toimittanut myyntiluvan haltijan ja lääketurvatoiminnan pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön allekirjoittaman lausunnon, jonka mukaan myyntiluvan haltija käyttää pätevyysvaatimukset täyttävän lääketurvatoiminnasta vastaavan henkilön palveluja, ja sillä on käytössään tarvittavat keinot sekä Euroopan yhteisössä että kolmansissa maissa ilmenevien haittavaikutusten ilmoittamiseksi.

Viitejäsenvaltio katsoo, että myyntiluvan haltijan kuvaama lääketurvatoiminnan järjestelmä täyttää Lääkevalmisteita koskevat säännöt Euroopan yhteisössä -oppaan (Rules Governing Medicinal Products in the European Union) 9A:n vaatimukset ja tarjoaa riittävät todisteet siitä, että myyntiluvan haltija käyttää pätevyysvaatimukset täyttävän lääketurvatoiminnasta vastaavan henkilön palveluja ja että hänellä on käytössään tarvittavat keinot sekä Euroopan yhteisössä että kolmansissa maissa ilmenevien haittavaikutusten ilmoittamiseksi.

Hyöty-riskiarvio

Hyöty-riskiarvio on myönteinen.

Betahistiinidihydrokloridin vaikutustapaa ei ole täysin selvitetty, mutta tuote on ollut pitkään EU:n markkinoilla, joten voidaan katsoa, että sen käyttö on vakiintunutta ja että sen tehokkuus on osoitettu. Betahistiinivalmistetta ei suositella lapsille ja nuorille, koska tiedot sen turvallisuudesta ja tehosta tässä ryhmässä puuttuvat. Myös betahistiinidihydrokloridin ei-kliiniset farmakodynaamiset, farmakokineettiset ja toksikologiset ominaisuudet ovat hyvin tunnettuja.

Lääkeaineen liukoisuus ja lääkevalmisteen nopea liukeneminen on osoitettu.

Lopuksi, ottaen huomioon, että imeytyminen korreloi hyvän läpäisevyyden kanssa, lääkevalmistekomitea katsoo, että on perusteltua luokitella betahistiinidihydrokloridi BCS-luokkaan I. Näin ollen lääkevalmisteseen voidaan soveltaa BCS-luokitteluun perustuvaa lähestymistapaa, in vivo -kokeiden korvaamista muilla menetelmillä.

HYVÄKSYMISPERUSTEET

Lääkevalmistekomitea katsoi, että betahistiinidihydrokloridi voidaan luokitella biofarmaseuttisen luokitusjärjestelmän luokkaan I. Valmiste katsotaan biologisesti samanarvoiseksi alkuperäisvalmisteen kanssa, ja hyöty-riskisuhde katsotaan myönteiseksi.

Lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan myöntämistä Betavert N -valmisteele ja sen rinnakkaisnimille (katso liite I).

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Voimassaoleva yhteenveto tuotteen ominaisuuksista, etiketöinnistä ja pakkausselosteesta ovat lopulliset versiot, jotka on saatu aikaan Koordinointiryhmän käsittelyn aikana.