

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Melatonin je endogenní neurohormon, který má klíčovou roli při regulaci cirkadiánních rytmů a cyklu spánku a bdělosti. Žadatel předložil žádost podle čl. 10 odst. 1 směrnice 2001/83/ES pro přípravek Melatomed 2mg tablety s prodlouženým uvolňováním (a související názvy). Referenční léčivý přípravek Circadin 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním (Neurim Pharmaceuticals) byl poprvé registrován v EU v roce 2007. Navrhovanou indikací je krátkodobá léčba primární nespavosti. Přípravek se má užívat večer, přibližně 1 až 2 hodiny před ulehnutím na lůžko a po jídle.

Na podporu této žádosti o registraci generického léčivého přípravku a k prokázání bioekvivalence přípravku Melatomed s referenčním léčivým přípravkem předložil žadatel tři studie bioekvivalence, včetně dvou studií s jednorázovou dávkou, ve kterých byl přípravek podáván nalačno, nebo po jídle. Všechny pivotní studie byly provedeny před tím, než vstoupily v platnost pokyny k farmakokinetickému a klinickému hodnocení lékových forem s řízeným uvolňováním (EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1, dále jen „pokyny k lékovým formám s řízeným uvolňováním“). V souladu s těmito pokyny by měla být ve studiích s jednorázovou dávkou při podání přípravku nalačno a po jídle prokázána bioekvivalence u dalších parametrů, jako jsou například parciální plochy pod křivkou (AUC), které lze vyjádřit pomocí časové křivky koncentrace v plazmě. Příklady parciální AUC jsou uvedeny jako počáteční parciální AUC (0 – mezní časový bod) a konečná parciální AUC (mezní časový bod – poslední časový bod), které jsou odděleny předem definovaným mezním časovým bodem.

V září 2025, tj. po podání příslušné žádosti, byl zveřejněn návrh pokynů k bioekvivalenci dotčených přípravků – tablety s prodlouženým uvolňováním obsahující 2 mg melatoninu. V tomto návrhu byly stanoveny mezní body pro počáteční a konečné parciální AUC, a to 3 hodiny při podání přípravku nalačno, přičemž při podání přípravku po jídle byly akceptovány pozdější časové body. Tento návrh pokynů odráží nedávná regulační hlediska týkající se prokázání bioekvivalence tablet s prodlouženým uvolňováním obsahujících 2 mg melatoninu a je otevřen k veřejné konzultaci do 31. prosince 2025, a proto nebyl dosud schválen.

Bioekvivalence předem definovaných primárních parametrů (AUC_{0-t} a C_{max}) byla prokázána ve studiích s jednorázovou dávkou, ve kterých byl přípravek podáván nalačno, nebo po jídle. Nicméně vzhledem k tomu, že pokyny k lékovým formám s řízeným uvolňováním byly přijaty až poté, co žadatel provedl své studie, ve studiích s jednorázovou dávkou nebyly mezi primární farmakokinetické parametry zahrnuty parciální AUC. Žadatel proto provedl *post-hoc* analýzu částečných AUC ve studiích, ve kterých byl přípravek podáván nalačno, nebo po jídle, včetně mezního bodu 3 hodiny ve studiích, ve kterých byl přípravek podáván nalačno, a 3,5 hodiny ve studiích, ve kterých byl podáván po jídle, a to rovněž s přihlédnutím ke stanoviskům vyjádřeným v návrhu pokynů k bioekvivalenci dotčených přípravků.

V *post-hoc* analýze týkající se studie s jednorázovou dávkou, ve které byl přípravek podáván nalačno, byla prokázána bioekvivalence u AUC_{0-3h} a AUC_{3h-t} . Kritéria pro bioekvivalenci však nebyla splněna u konečné parciální $AUC_{3,5-24h}$ ve studii s jednorázovou dávkou, ve které byl přípravek podáván po jídle. V této studii byl zaznamenán široký interval spolehlivosti (90% CI: 74,27–119,54 %), přičemž kritéria přijatelnosti pro bioekvivalenci byla v rozmezí 80–125 %.

Referenční členský stát se domníval, že tento výsledek byl žadatelem náležitě odůvodněn a že bioekvivalenci lze považovat za prokázanou. Švédsko (dotčený členský stát) však bylo toho názoru, že bioekvivalence nebyla prokázána u všech požadovaných parametrů, jež jsou uvedeny v pokynech k lékovým formám s řízeným uvolňováním. Švédsko tuto skutečnost považovalo za potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví, a zastávalo tudíž názor, že žádost nelze schválit. Během projednávání této záležitosti skupinou CMDh se nepodařilo dosáhnout shody a záležitost byla postoupena výboru CHMP.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Výbor CHMP byl dotázán, zda lze vzhledem k tomu, že bioekvivalence u konečné parciální AUC (3,5–24 h) nebyla ve studii s jednorázovou dávkou, ve které byl přípravek podáván po jídle, prokázána, považovat generický léčivý přípravek za bioekvivalentní s referenčním léčivým přípravkem.

Výbor CHMP konstatoval, že podle pokynů k lékovým formám s řízeným uvolňováním má být časový bod pro snížení parciální AUC odůvodněn na základě farmakokinetického profilu a předem definován v protokolu studie. V tomto konkrétním případě byly vzhledem k tomu, že studie byly provedeny před zveřejněním pokynů k lékovým formám s řízeným uvolňováním, různé mezní body pro parciální AUC zvoleny *post-hoc*. Jako mezní body byly zvoleny 3 hodiny (při podávání přípravku nalačno) a 3,5 hodiny (při podávání přípravku po jídle), aby bylo možné celkovou expozici rozdělit na dvě ekvivalentní parciální AUC. Kromě toho byly použity mezní body 6, 7, 12 a 14 hodin, s cílem zohlednit obvyklou dobu spánku a cirkadiánní rytmus endogenního melatoninu, jakož i dobu, po kterou se očekávají relevantní koncentrace melatoninu. Tyto mezní body navíc nezahrnovaly intervaly v pozdních fázích, kdy dochází ke koncentracím blížícím se dolní mezi kvantifikace, u nichž je variabilita testovacích/referenčních poměrů významně nadhodnocena a je neinformativní.

Výbor CHMP byl toho názoru, že mezní body pro parciální AUC zajišťují spolehlivou charakterizaci časové křivky koncentrace v plazmě a souhlasil s výpočtem odpovídajících částečných AUC *post-hoc*.

Výbor CHMP konstatoval, že nejcitlivějším stavem pro zjištění rozdílů mezi přípravky je stav nalačno a že ve stavu nalačno byla bioekvivalence přesvědčivě prokázána u všech předem stanovených i *post-hoc* parametrů. Kromě toho všechny počáteční parciální AUC (0–3,5 h; 0–6 h, 0–12 h) splňovaly standardní kritéria přijatelnosti jak při podání nalačno, tak po jídle. Navíc vizuální podobnost profilů koncentrací v plazmě v průběhu času je nespochybnitelná jak při podání nalačno, tak po jídle.

Výbor CHMP usoudil, že široký interval spolehlivosti pro částečnou AUC v pozdní fázi (po více než 6 hodinách) při podání po jídle (navzdory bodovému odhadu blížícímu se jednotě) byl dostatečně odůvodněn vysokou variabilitou v důsledku velmi nízkých koncentrací blížících se výchozí hodnotě a malé velikosti vzorku ($n = 24$) pro *post-hoc* analýzu ve studii, ve které byl přípravek podáván po jídle.

Vzhledem k obvyklým farmakokinetickým parametrům (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ a C_{max}), počátečním částečným AUC, jakož i vizuální podobnosti profilů koncentrace v plazmě v průběhu času při podání přípravku nalačno i po jídle považoval výbor CHMP odůvodnění žadatele za přijatelné. Bioekvivalence testovaných tablet s prodlouženým uvolňováním obsahujících 2 mg melatoninu a přípravku Circadin 2mg tablety s prodlouženým uvolňováním se tudíž považuje za dostatečně prokázanou.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil veškeré údaje předložené žadatelem v souvislosti se vznesenými námitkami týkajícími se potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví,
- výbor byl toho názoru, že údaje poskytnuté pro obvyklé farmakokinetické parametry (AUC_{0-t} , AUC_{inf} a C_{max}), počáteční parciální AUC, jakož i podobnost profilů koncentrace v plazmě v průběhu času při podání přípravku nalačno i po jídle náležitě prokazují bioekvivalenci,
- výbor proto dospěl k závěru, že předložené údaje jsou dostatečné k prokázání bioekvivalence mezi přípravkem Melatomed a souvisejícími názvy a referenčním léčivým přípravkem,

výbor se tudíž domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Melatomed a souvisejících názvů, 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, je příznivý, a doporučuje proto udělit rozhodnutí o registraci pro

léčivé přípravky uvedené v příloze I stanoviska výboru CHMP. Informace o přípravku jsou nadále v souladu s konečnou verzí odsouhlasenou v průběhu postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III stanoviska výboru CHMP.