

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Melatoniin on endogeenne neurohormoon, millel on oluline roll ööpäevarütmide ja une-ärkveloleku tsükli reguleerimisel. Taotleja on esitanud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 1 kohase taotluse Melatomed 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide (ja sarnaste nimetuste) kohta. Võrdlusravim Circadin 2 mg (toimeainet prolongeeritult vabastav tablett, Neurim Pharmaceuticals) sai ELis esmakordselt müügiloa 2007. aastal. Kavandatud näidustus on primaarse unetuse lühiajaline ravi; ravimit tuleb võtta õhtul, umbes 1–2 tundi enne magamaminekut ja pärast sööki.

Et toetada seda üldist taotlust ja tõendada Melatometri bioekvivalentsust võrdlusravimiga, esitas taotleja kolm bioekvivalentsuuringut, sh kaks ühekordse annuse uuringut tühja ja täis kõhu tingimustes. Kõik kesksed uuringud tehti enne toimeainet modifitseeritult vabastavate ravimvormide farmakokineetika ja kliinilise hindamise suunise EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (edaspidi „MR-suunis“) jõustumist. Selle suunise kohaselt tuleb bioekvivalentsust tõendada täiendavate parameetritega, mis esindavad plasmakontsentratsiooni-aja kõvera kuju ühekordse annuse uuringutes tühja ja täis kõhu tingimustes, näiteks osalised AUC-väärtused. Osalise AUC näideteks on varajane osaline AUC (0 – katkestuspunkt t) ja lõplik osaline AUC (katkestuspunkt t – t viimane), mis on eraldatud eelnevalt kindlaksmääratud ajapunktidega.

Septembris 2025, pärast käesoleva taotluse esitamist, avaldati melatonini 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide kohta ravimipõhise bioekvivalentsuunise kavand, milles on täpsustatud varajaste ja lõplike osaliste AUC-väärtuste katkestuspunktid, st 3 tundi tühja kõhu tingimustes, ning hilisemad ajapunktid täis kõhu tingimuste jaoks. Suunise kavand kajastab hiljutisi regulatiivseid perspektiive melatonini 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide bioekvivalentsuse tõendamise kohta ja on avatud avalikuks konsultatsiooniks kuni 31. detsembrini 2025. Seetõttu ei ole seda veel vastu võetud.

Eelnevalt kindlaksmääratud esmase parameetri (AUC_{0-t} ja C_{max}) bioekvivalentsust tõendati ühekordse annuse uuringutes tühja ja täis kõhu tingimustes. Et aga MR-suunist rakendati alles pärast taotleja uuringute läbiviimist, ei lisatud ühekordse annuse uuringutesse esmaste farmakokineetiliste parameetritena osalisi AUC-väärtusi. Sellest tulenevalt tegi taotleja tühja ja täis kõhu tingimustes tehtud uuringute osaliste AUC-väärtuste järelanalüüsi, mis hõlmas katkestuspunkti 3 h tühja kõhu uuringus ja 3,5 h täis kõhu uuringus, võttes arvesse ka ravimipõhise bioekvivalentsuunise kavandis väljendatud seisukohti.

Järelanalüüsis tõendati tühja kõhu tingimustes tehtud ühekordse annuse uuringu AUC_{0-3h} ja AUC_{3h-t} bioekvivalentsus. Samas ei olnud bioekvivalentsuse kriteeriumid täidetud lõpliku osalise $AUC_{3,5-24h}$ osas täis kõhu tingimustes tehtud ühekordse annusega uuringus, mis näitas suurt usaldusvahemikku (90% CI 74,27...119,54%), samas kui bioekvivalentsuse vastuvõetavuse kriteeriumid peaksid olema vahemikus 80...125%.

Referentliikmesriik leidis, et taotleja oli asjaolu piisavalt põhjendanud ja et bioekvivalentsust võib pidada tõendatuks. Asjaomane liikmesriik Rootsi järeldas siiski, et bioekvivalentsus ei olnud tõendatud kõigi seire-, aruandlus- ja kontrollisuunistes esitatud nõutavate parameetrite osas. Rootsi leidis, et tegemist on võimaliku suure riskiga rahvatervisele ja et taotlus ei ole seetõttu vastuvõetav. Kokkuvõttes ei jõutud

koordineerimisrühma menetluses kokkulepele ja küsimus suunati edasi inimravimite komiteele.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Inimravimite komiteelt küsiti, kas geneerilist ravimit saab pidada bioekvivalentseks võrdlusravimiga, arvestades, et täis kõhu tingimustes tehtud ühekordse annuse uuringus ei olnud bioekvivalentsust tõendatud lõpliku osalise AUC (3,5...24 h) osas.

Inimravimite komitee märkis, et MR-suunises palutakse põhjendada osalise AUC katkestamise ajapunkti farmakokineetika profiili alusel ja täpsustada seda uuringuprotokollis. Kuivõrd uuringud tehti enne MR-suunise avaldamist, valiti selle konkreetse juhtumi korral osaliste AUC-väärtuste jaoks tagantjärele välja erinevad katkestuspunktid. Valiti katkestuspunktid 3 h (tühja kõhu seisund) ja 3,5 h (täis kõhu seisund), et üldise kokkupuute saaks jagada kaheks võrdseks osaliseks AUC-väärtuseks. Lisaks kasutati 6-, 7-, 12- ja 14-tunniseid katkestuspunkte, et kajastada tüüpilist une kestust ja endogeense melatoniini ööpäevarütmi ja ajavahemikku, mille jooksul eeldatakse asjakohaseid melatoniinikontsentratsioone. Lisaks välditi nende katkestuspunktidega hilise faasi vahemikke, kus kontsentratsioonid on alumise määramispiiri lähedal ja katse-/võrdlussuhtarvude varieeruvus on oluliselt ülepaisutatud ja mitteinformatiivne.

Inimravimite komitee leidis, et osaliste AUC-väärtuste katkestuspunktid tagasid plasmakontsentratsiooni-aja kõvera kuju usaldusväärse iseloomustamise ja nõustus vastavate osaliste AUC-väärtuste tagantjärele arvutamisega.

Inimravimite komitee märkis, et tühja kõhu seisund on ravimi koostise erinevuste tuvastamisel kõige tundlikum seisund ning et bioekvivalentsus tõendati tühja kõhu tingimustes lõplikult kõigi eelnevalt kindlaks määratud ja tagantjärele kehtestatud parameetrite osas. Lisaks vastasid varajased osalised AUC-väärtused (0-3,5; 0-6, 0-12 h) järjepidevalt vastuvõetavuse standardkriteeriumidele nii tühja kui ka täis kõhu tingimustes. Samuti on plasmakontsentratsiooni-aja profiilide visuaalne sarnasus kõigis tingimustes väljaspool kahtlust.

Inimravimite komitee leidis, et hilise osalise AUC-väärtuse suur usaldusvahemik täis kõhu seisundis (hoolimata punkt hinnangust, mis oli peaaegu sama) üle 6h on piisavalt põhjendatud suure varieeruvusega, mis on tingitud väga madalatest ja peaaegu lähtetasemele vastavatest kontsentratsioonidest olukorras, kus täis kõhu uuringu järelanalüüsi valimi suurus on väike (N=24).

Üldiselt, arvestades tavapäraseid farmakokineetilisi parameetreid (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ ja C_{max}), varajasi osalisi AUC-väärtusi ning plasmakontsentratsiooni-aja profiilide visuaalset sarnasust kõigis tingimustes, pidas inimravimite komitee taotleja põhjendust vastuvõetavaks. Seepärast peetakse uuritava melatoniini 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja Circadini 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide bioekvivalentsust piisavalt tõendatuks.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast esildist;
- komitee arvestas kõiki taotleja esitatud andmeid seoses vastuväidetega, et võib tekkida suur risk rahvatervisele.
- Komitee oli seisukohal, et tavapärase farmakokineetiliste parameetrite (AUC_{0-t} , AUC_{inf} ja C_{max}) ja varajaste osaliste AUC-väärtuste kohta esitatud andmed ning plasmakontsentratsiooni-aja profiilide sarnasus tühja ja täis kõhu tingimustes tõendavad piisavalt bioekvivalentsust.
- Seetõttu leidis komitee, et esitatud andmed on piisavad, et tõendada Melatmedi ja sarnaste nimetuste ning võrdlusravimi bioekvivalentsust.

Seega on komitee arvamusel, et ravimi Melatmed ja sarnaste nimetuste (2 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid) kasulikkuse ja riski suhe on soodne, ning soovib seega anda inimravimite komitee arvamuse I lisas loetletud ravimite müügiloa(d). Ravimiteave jääb samaks kui koordineerimisrühma menetluse ajal kokku lepitud lõppversioonis, nagu on märgitud inimravimite komitee arvamuse III lisas.

