

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Melatonin je endogeni neurohormon koji ima ključnu ulogu u reguliranju cirkadijanog ritma i ciklusa spavanja i buđenja. Podnositelj zahtjeva podnio je zahtjev u skladu s člankom 10. stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ za Melatomed 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem (i pridružena imena). Referentni lijek Circadin 2 mg tableta s produljenim oslobađanjem (Neurim Pharmaceuticals) prvi je put odobren u EU-u 2007. Predložena indikacija jest kratkoročno liječenje primarne insomnije, a uzima se navečer, oko 1 do 2 sata prije odlaska na spavanje i nakon obroka.

Kako bi potkrijepio taj zahtjev za generički lijek i dokazao bioekvivalenciju lijeka Melatomed s referentnim lijekom, podnositelj zahtjeva dostavio je tri ispitivanja bioekvivalencije, uključujući dva ispitivanja primjene jedne doze u uvjetima natašte i nakon jela. Sva ključna ispitivanja provedena su prije stupanja na snagu Smjernica o farmakokinetičkoj i kliničkoj procjeni oblika doziranja s modificiranim oslobađanjem EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (dalje u tekstu „Smjernica MO”). U skladu s tom smjernicom, bioekvivalenciju je potrebno dokazati za dodatne parametre koji predstavljaju oblik krivulje koncentracije u plazmi u funkciji vremena u ispitivanjima primjene jedne doze u uvjetima natašte i nakon jela, kao što su djelomične površine ispod krivulje (AUC-ovi). Primjeri djelomičnog AUC-a navode se kao rani djelomični AUC (0 – prijelomna vrijednost t) i terminalni djelomični AUC (prijelomna vrijednost t – posljednja vrijednost t), razdvojeno unaprijed određenom prijelomnom vremenskom točkom.

U rujnu 2025., nakon podnošenja ovog zahtjeva, objavljen je nacrt smjernice o bioekvivalenciji za određeni lijek (PSBGL) za tablete melatonina od 2 mg s produljenim oslobađanjem, u kojima se navodi prijelomna vrijednost ranih i terminalnih djelomičnih AUC-ova, tj. 3 sata za uvjete natašte, uz prihvaćanje kasnijih vremenskih točaka za uvjete nakon jela. Taj nacrt smjernice odražava novije regulatorne perspektive o dokazivanju bioekvivalencije tableta melatonina od 2 mg s produljenim oslobađanjem i otvoren je za javno savjetovanje do 31. prosinca 2025. Stoga još nije donesen.

Bioekvivalencija unaprijed određenog primarnog parametra (AUC_{0-t} i C_{max}) dokazana je u ispitivanjima primjene jedne doze u uvjetima natašte i nakon jela. Međutim, budući da je smjernica MO provedena tek nakon što je podnositelj zahtjeva proveo svoja ispitivanja, djelomični AUC-ovi nisu bili uključeni kao primarni farmakokinetički parametri u ispitivanja primjene jedne doze. Stoga je podnositelj zahtjeva proveo *post hoc* analizu djelomičnih AUC-ova za ispitivanja natašte i nakon jela, uključujući prijelomnu točku od 3 sata za uvjete natašte i 3,5 sata za uvjete nakon jela, uzimajući u obzir i stajališta iznesena u nacrtu PSBGL-a.

U *post hoc* analizi bioekvivalencija je dokazana za vrijednosti AUC_{0-3h} i AUC_{3h-t} u ispitivanju primjene jedne doze natašte. Međutim, kriteriji bioekvivalencije nisu ispunjeni za terminalni djelomični $AUC_{3,5-24h}$ kod ispitivanja primjene jedne doze u uvjetima nakon jela, koji je pokazao širok interval pouzdanosti (90 % CI 74,27 – 119,54 %), dok bi kriteriji prihvatljivosti bioekvivalencije bili unutar intervala 80 – 125 %.

Referentna država članica smatrala je da je podnositelj zahtjeva to na odgovarajući način obrazložio i da se bioekvivalencija može smatrati dokazanom. Međutim, Švedska, kao predmetna država članica, zaključila je da bioekvivalencija nije dokazana za sve potrebne parametre uključene u smjernicu MO. Švedska je smatrala da to predstavlja potencijalan ozbiljan rizik za javno zdravlje te da se stoga zahtjev ne može odobriti. Općenito, za vrijeme

postupka CMDh-a nije bilo moguće postići dogovor te je to pitanje upućeno CHMP-u.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

CHMP-u je postavljeno pitanje može li se generički lijek smatrati bioekvivalentnim referentnom lijeku s obzirom na to da bioekvivalencija nije utvrđena za terminalni djelomični AUC (3,5 – 24 h) u ispitivanju primjene jedne doze u uvjetima nakon jela.

CHMP je primijetio da se u smjernici MO traži da vremenska točka za skraćivanje djelomičnog AUC-a bude obrazložena na temelju farmakokinetičkog profila i prethodno utvrđena u protokolu ispitivanja. U ovom konkretnom slučaju, s obzirom na to da su ispitivanja provedena prije objave smjernice MO, *post hoc* su odabrane različite prijelomne vrijednosti za djelomične AUC-ove. Odabrane su prijelomne točke od 3 h (za uvjete natašte) i 3,5 h (za uvjete nakon jela) kako bi se ukupna izloženost mogla podijeliti na dva jednaka djelomična AUC-a. Osim toga, upotrijebljene su prijelomne točke od 6, 7, 12 i 14 sati kako bi se odrazilo uobičajeno trajanje sna i cirkadijani ritam endogenog melatonina, kao i trajanje za koje se očekuju relevantne koncentracije melatonina. Osim toga, tim prijelomnim vrijednostima izbjegnute su intervali u kasnoj fazi u kojima su koncentracije blizu donje granice kvantifikacije, za koje je varijabilnost omjera ispitnog i referentnog lijeka znatno preuveličena i neinformativna.

CHMP je smatrao da su prijelomne vrijednosti za djelomične AUC-ove osigurale pouzdanu karakterizaciju oblika krivulje koncentracije u plazmi u funkciji vremena te je prihvatio *post-hoc* izračun odgovarajućih djelomičnih AUC-ova.

CHMP je napomenuo da su uvjeti natašte najosjetljiviji uvjeti za otkrivanje razlika u formulaciji te da je bioekvivalencija nedvojbeno dokazana u uvjetima natašte za sve unaprijed utvrđene i *post-hoc* parametre. Nadalje, rani djelomični AUC-ovi (0 – 3,5; 0 – 6, 0 – 12 h) dosljedno su ispunjavali standardne kriterije prihvatljivosti u uvjetima natašte i nakon jela. Osim toga, vizualna sličnost profila koncentracije u plazmi u ovisnosti o vremenu u svim uvjetima ne dovodi se u pitanje.

CHMP je smatrao da je širok interval pouzdanosti za kasni djelomični AUC u uvjetima nakon jela (unatoč točkovnoj procjeni blizu jediničnoj vrijednosti) nakon 6 sati bio u dovoljnoj mjeri opravdan velikom varijabilnošću, uzrokovanom vrlo niskim koncentracijama blizu početne vrijednosti u kontekstu malog uzorka (N = 24) za *post hoc* analizu u uvjetima nakon jela.

Općenito, uzimajući u obzir uobičajene farmakokinetičke parametre (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ i C_{max}), rane djelomične AUC-ove kao i vizualnu sličnost profila koncentracije u plazmi u ovisnosti o vremenu u svim uvjetima, CHMP je smatrao da je obrazloženje podnositelja zahtjeva prihvatljivo. Stoga se smatra da je bioekvivalencija između ispitivanih tableta melatonina od 2 mg s produljenim oslobađanjem i lijeka Circadin 2 mg tableta s produljenim oslobađanjem u dovoljnoj mjeri dokazana.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio predmet upućivanja u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je razmotrio sve podatke koje je podnositelj zahtjeva dostavio u vezi s iznesenim primjedbama o potencijalnom ozbiljnom riziku za javno zdravlje.
- Odbor je smatrao da podatci dostavljeni za uobičajene farmakokinetičke parametre (AUC_{0-t} , AUC_{inf} i C_{max}), rane djelomične AUC-ove kao i sličnost profila koncentracije u plazmi u ovisnosti o vremenu u uvjetima natašte i nakon jela, na odgovarajući način dokazuju bioekvivalenciju.
- Stoga je Odbor smatrao da su dostavljeni podatci dostatni za dokazivanje bioekvivalencije između lijeka Melatomed i pridruženih imena i referentnog lijeka.

Slijedom toga, Odbor smatra da je omjer koristi i rizika od lijeka Melatomed i pridruženih imena, 2 mg, tablete s produljenim oslobađanjem, povoljan te stoga preporučuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova iz Priloga I. mišljenju CHMP-a. Informacije o lijeku ostaju u skladu s konačnom verzijom utvrđenom tijekom postupka Koordinacijske skupine, kako je navedeno u Prilogu III. mišljenju CHMP-a.