

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Melatonīns ir endogēns neirohormons, kam ir galvenā loma diennakts ritmu un miega-nomoda cikla regulēšanā. Pieteikuma iesniedzējs saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 1. punktu ir iesniedzis pieteikumu par *Melatomed* 2 mg ilgstošas iedarbības tabletēm (un sinonīmiskajiem nosaukumiem). Atsauces zāles *Circadin* 2 mg ilgstošas darbības tabletes (*Neurim Pharmaceuticals*) ES pirmo reizi tika reģistrētas 2007. gadā. Ierosinātā indikācija ir primārā bezmiega īslaicīga ārstēšana, lietojot vakarā, apmēram vienu līdz divas stundas pirms gulētiešanas un pēc maltītes.

Lai pamatotu šo ģenērisko pieteikumu un pierādītu *Melatomed* bioekvivalenci ar atsauces zālēm, pieteikuma iesniedzējs iesniedza trīs bioekvivalences pētījumus, tostarp divus vienreizējas devas pētījumus tukšā dūšā un pēc ēšanas. Visi galvenie pētījumi tika veikti pirms stājās spēkā Vadlīnijas par modificētas darbības zāļu formu farmakokinētiku un klīnisko novērtējumu EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (turpmāk "MR vadlīnijas"). Saskaņā ar šīm vadlīnijām bioekvivalence ir jāpierāda attiecībā uz papildu parametriem, kas atspoguļo plazmas koncentrācijas formu salīdzinājumā ar laika līkni vienreizējās devas pētījumos tukšā dūšā un pēc ēšanas, piemēram, daļējai *AUC* vērtībai. Daļēja *AUC* piemēri ir sniegti kā agrīns daļējs *AUC* (0 - robežvērtība t) un termināls daļējs *AUC* (robežvērtība t - t pēdējais), ko atdala iepriekš noteikts robežvērtības laika punkts.

2025. gada septembrī pēc šā pieteikuma iesniegšanas tika publicēts produktam specifisku bioekvivalences vadlīniju (PSBGL) projekts attiecībā uz melatonīna 2 mg ilgstošas darbības tabletēm, kurā norādīts galējo un agrīno daļējo *AUC* pārtraukums, t. i., 3 stundas tukšā dūšā, pieņemot vēlākus laika punktus lietošanai pēc ēšanas. Šis pamatnostādņu projekts atspoguļo jaunākās regulatīvās perspektīvas attiecībā uz bioekvivalences pierādīšanu melatonīna 2 mg ilgstošas iedarbības tabletēm, un tas ir pieejams sabiedriskai apspriešanai līdz 2025. gada 31. decembrim. Tāpēc tā vēl nav pieņemta.

Iepriekš noteiktā primārā parametra (AUC_{0-t} un C_{max}) bioekvivalence tika pierādīta vienreizējas devas pētījumos tukšā dūšā un pēc ēšanas. Tomēr, tā kā *MR* vadlīnijas tika ieviestas tikai pēc pieteikuma iesniedzēja pētījumu veikšanas, daļēji *AUC* netika iekļauti kā primārie farmakokinētiskie parametri vienas devas pētījumos. Tāpēc pieteikuma iesniedzējs veica *post-hoc* analīzi par daļējiem *AUC* tukšā dūšā un pēc barošanas pētījumiem, tostarp par robežvērtību 3 h tukšā dūšā un 3,5 h pēc ēšanas pētījuma, ņemot vērā arī *PSBGL* projektā paustos viedokļus.

Post-hoc analīzē tika pierādīta $AUC_{0-3 h}$ un AUC_{3h-t} bioekvivalence vienreizējas devas tukšā dūšā pētījumā. Tomēr bioekvivalences kritēriji netika izpildīti attiecībā uz vienas devas pētījuma galīgo daļējo $AUC_{3,5-24 h}$ ēšanas apstākļos, kas uzrādīja plašu ticamības intervālu (90 % TI 74,27-119,54 %), savukārt bioekvivalences pieņemšanas kritēriji bija 80-125 % robežās.

Atsauces dalībvalsts uzskatīja, ka pieteikuma iesniedzējs to ir pietiekami pamatojis un ka bioekvivalenci var uzskatīt par pierādītu. Tomēr Zviedrija kā attiecīgā dalībvalsts secināja, ka bioekvivalence nav pierādīta vadlīnijās iekļautajiem nepieciešamajiem parametriem. Zviedrija uzskatīja, ka tas rada iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai, tāpēc tā uzskatīja, ka pieteikumu nav iespējams apstiprināt. Kopumā,

CMDh procedūrā nebija iespējams panākt vienošanos, un šis jautājums tika nodots *CHMP*.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

CHMP tika jautāts, vai ģenēriskās zāles var uzskatīt par bioekivalentām atsauces zālēm, ņemot vērā to, ka vienas devas pētījumā ar barošanu bioekvivalence netika pierādīta attiecībā uz terminālu daļējo *AUC* (3,5-24 h).

CHMP atzīmēja, ka *MR* vadlīnijās ir noteikts, ka daļējā *AUC* saīsināšanas laika punktam jābūt pamatotam, pamatojoties uz FK profilu, un iepriekš noteiktam pētījuma protokolā. Šajā konkrētajā gadījumā, tā kā pētījumi tika veikti pirms *MR* pamatnostādņu publicēšanas, *post-hoc* tika izvēlētas

dažādas daļējo *AUC* robežvērtības. Robežpunkti 3 h (tukšā dūšā) un 3,5 h (pēc ēšanas) tika izvēlēti tā, lai kopējo iedarbību varētu iedalīt divos vienādos daļējos *AUC*. Turklāt, lai atspoguļotu tipisko miega ilgumu un endogēnā melatonīna diennakts ritmu, kā arī ilgumu, kādā sagaidāmas attiecīgās melatonīna koncentrācijas, tika izmantoti 6, 7, 12 un 14 stundu robežpunkti. Turklāt šīs robežvērtības ļāva izvairīties no vēlīnās fāzes intervāliem, kuru koncentrācija ir tuvu zemākajai kvantitatīvās noteikšanas robežai un kuru gadījumā testa/atsauces attiecību mainīgums ir ievērojami pārspīlēts un neinformatīvs.

CHMP uzskatīja, ka daļējo *AUC* robežpunkti nodrošināja stabilu plazmas koncentrācijas formas raksturojumu salīdzinājumā ar laika līkni, un pieņēma attiecīgo daļējo *AUC* aprēķinu *post-hoc*.

CHMP atzīmēja, ka stāvoklis tukšā dūšā bija visjutīgākais stāvoklis, lai noteiktu sastāva atšķirības, un ka *BE* tika pārliecinoši pierādīts tukšā dūšā attiecībā uz visiem iepriekš noteiktajiem un *post-hoc* parametriem. Turklāt agrīnie daļējie *AUC* (0–3,5; 0–6, 0–12 h) konsekventi atbilda standarta pieņemšanas kritērijiem gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. Turklāt netiek apšaubīta plazmas koncentrācijas un laika profilu vizuālā līdzība visos apstākļos.

CHMP uzskatīja, ka plašais ticamības intervāls vēlīnam daļējam *AUC* pēc ēšanas (neskatoties uz punktu aplēsi, kas ir tuvu vienam) pēc 6 stundām ir pamatoti pamatots ar augsto mainīgumu ļoti zemas, gandrīz sākotnējā līmeņa koncentrācijas dēļ, ņemot vērā nelielo izlases lielumu *post hoc* analīzei pētījumā pēc ēšanas.

Kopumā, ņemot vērā parastos farmakokinētiskos parametrus (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ un C_{max}), agrīno daļējo *AUC*, kā arī plazmas koncentrācijas un laika profilu vizuālo līdzību visos apstākļos, *CHMP* uzskatīja pieteikuma iesniedzēja pamatojumu par pieņemamu. Tāpēc tiek uzskatīts, ka bioekvivalence starp testa melatonīna 2 mg ilgstošas iedarbības tabletēm un *Circadin* 2 mg ilgstošas iedarbības tabletēm ir pietiekami pierādīta.

***CHMP* atzinuma pamatojums**

Tā kā:

- Komiteja izskatīja pārskatīšanas pieprasījumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu.
- Komiteja izvērtēja visus pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus saistībā ar paustajiem iebildumiem par potenciāli nopietniem draudiem sabiedrības veselībai.
- Komiteja uzskatīja, ka dati, kas iesniegti par parastajiem farmakokinētiskajiem parametriem (AUC_{0-t} , AUC_{inf} un C_{max}), agrīnajām daļējām *AUC*, kā arī plazmas koncentrācijas un laika profilu līdzību tukšā dūšā un pēc ēšanas, pietiekami pierāda bioekvivalenci.
- Tāpēc Komiteja uzskatīja, ka sniegtie dati ir pietiekami, lai pierādītu bioekvivalenci starp *Melatomed* un sinonīmiskajiem nosaukumiem un atsauces zālēm.

Līdz ar to komiteja uzskata, ka *Melatomed* un sinonīmisko nosaukumu zāļu 2 mg ilgstošas iedarbības tablešu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga, un tāpēc iesaka piešķirt reģistrācijas apliecību(-as) *CHMP* atzinuma I pielikumā minētajām zālēm. Zāļu informācija paliek tāda pati kā galīgajā versijā, par kuru vienojās Koordinācijas grupas procedūrā, kas minēta *CHMP* atzinuma III pielikumā.