

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for den positive udtalelse

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Simvastatin Vale og tilknyttede navne (se bilag I)

Ansøgningen om markedsføringstilladelse for en generisk oral suspension af simvastatin, der skal markedsføres som Simvastatin Vale, 20 mg/5 ml og 40 mg/5 ml, og er indiceret til behandling af hyperkolesterolemie og forebyggelse af kardiovaskulær sygdom, blev støttet af en enkelt bioækvivalensundersøgelse, der sammenlignede den orale suspension, 20 mg/5 ml, med referenceproduktet, en 20 mg tablet med umiddelbar udløsning. Efter at der var rejst betænkelighed ved potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed vedrørende dokumentationen for bioækvivalens af den højere styrke på 40 mg/5 ml, blev der indledt en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF, idet CHMP blev anmodet om at fremsætte en udtalelse om, hvorvidt Simvastatin er bioækvivalent med referenceproduktet.

CHMP vedgik, at der er tale om en afvigelse fra CHMP's vejledning for undersøgelse af bioækvivalens ("*Guideline on the Investigation of Bioequivalence*" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr)), der angiver, at bioækvivalens for stoffer med lineær farmakokinetik sædvanligvis skal fastlægges med de højeste styrker. Udvalget fandt imidlertid, at denne afvigelse burde ses på baggrund af de foreliggende data, hvorfor udvalget gennemgik ansøgerens dokumentation for at fastlægge afvigelsens kliniske relevans. CHMP bemærkede, at de ansøgte formuleringer stort set er kvalitativt og kvantitativt identiske og fremstilles ved samme proces. CHMP vurderede desuden *in vitro*-opløselighedsdata, og bemærkede, at begge produkter er hurtigt og højt opløselige ved pH 7, og at opløseligheden derfor ikke kunne forventes at være en begrænsende faktor. CHMP tog hensyn til, at farmakokinetikken for simvastatin er fuldt lineær i hele det terapeutiske dosisområde, at simvastatin absorberes godt, og at der ikke kunne konstateres væsentlig forskel i absorption mellem det ansøgte produkt og referenceproduktet. Endelig anså CHMP den anvendte bioanalytiske metode for at være tilstrækkeligt valideret og i overensstemmelse med bioækvivalensvejledningen.

Efter gennemgang af al den foreliggende dokumentation konkluderede CHMP, at skønt det vedgås, at der er tale om en afvigelse fra den gældende bioækvivalensvejledning, kunne der ikke konstateres nogen potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed, at den påviste bioækvivalens kan ekstrapoleres fra styrken 20 mg/5 ml til styrken 40 mg/5 ml, og at begge styrker af det ansøgte produkt derfor kan anses for at være bioækvivalente med referenceproduktet. Endelig var CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet for Simvastatin Vale og tilknyttede navne er positivt.

Begrundelse for den positive udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP gennemgik de tilgængelige data, der var indsendt af ansøgeren,
- CHMP fandt, at de foreliggende data tillod ekstrapolering af den påviste bioækvivalens fra styrken 20 mg/5 ml til styrken 40 mg/5 ml,
- CHMP fandt, at begge styrker af det ansøgte produkt kan anses for at være bioækvivalente med referenceproduktet,

anbefaler CHMP at der udstedes markedsføringstilladelser for Simvastatin Vale og tilknyttede navne (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige udgaver, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen som anført i bilag III.