

## **Anhang II**

*Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für ein befürwortendes Gutachten*

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### ***Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Simvastatin Vale und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I)***

Der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Generikums von Simvastatin als Suspension zum Einnehmen, das als Simvastatin Vale 20 mg/5 ml und 40 mg/5 ml vermarktet werden und zur Behandlung von Hypercholesterolämie und Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen angezeigt sein soll, wurde von einer einzelnen Bioäquivalenzstudie unterstützt, welche die Suspension zum Einnehmen mit der Stärke von 20 mg/5 ml und die 20-mg-Tablette mit sofortiger Freisetzung des Referenzarzneimittels verglich. Nachdem potenziell schwere Risiken für die öffentliche Gesundheit wegen fehlender Evidenz für die Bioäquivalenz bei der höheren Arzneimittelstärke von 40 mg/5 ml befürchtet wurden, wurde gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG eine Befassung eingeleitet, im Zuge derer ein Gutachten des CHMP dazu angefordert wurde, ob zwischen Simvastatin und dem Referenzarzneimittel Bioäquivalenz besteht.

Obwohl der CHMP übereinkam, dass eine Abweichung von der *Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz* des CHMP (*Guideline on the Investigation of Bioequivalence* - CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr), die besagt, dass bei Substanzen mit linearer Pharmakokinetik die Bioäquivalenz im Allgemeinen anhand der höchsten Arzneimittelstärken festgestellt werden soll, besteht, war er der Auffassung, dass diese Abweichung angesichts der verfügbaren Daten untersucht werden sollte. Daher prüfte er das Dossier des Antragsstellers, um die klinische Relevanz der Abweichung zu bestimmen. Der CHMP stellte fest, dass die vorgeschlagenen Formulierungen qualitativ und quantitativ weitgehend identisch sind und auf gleiche Weise hergestellt werden. Der CHMP bewertete auch die *In-vitro*-Daten zur Freisetzung und stellte fest, dass beide Arzneimittel schnelle und hohe Freisetzungsraten bei einem pH-Wert von 7 zeigten und die Löslichkeit daher wahrscheinlich kein einschränkender Faktor ist. Der CHMP war der Ansicht, dass die Pharmakokinetik von Simvastatin im gesamten therapeutischen Dosisbereich vollständig linear ist, Simvastatin gut resorbiert wird und keine signifikanten Unterschiede bei der Resorption zwischen dem vorgeschlagenen Arzneimittel und dem Referenzarzneimittel festgestellt werden konnten. Abschließend gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass die angewendete bioanalytische Methode ausreichend validiert ist und Übereinstimmung mit der Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz besteht.

Insgesamt schlussfolgerte der CHMP unter Berücksichtigung der Gesamtheit der vorliegenden Fakten, dass trotz einer Abweichung von der Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz keine potenziell schweren Risiken für die öffentliche Gesundheit festgestellt wurden, dass die Extrapolation der nachgewiesenen Bioäquivalenz von der Stärke von 20 mg/5 ml auf die Stärke von 40 mg/5 ml möglich ist und dass bei beiden Stärken des vorgeschlagenen Arzneimittels daher eine Bioäquivalenz zum Referenzarzneimittel anerkannt werden kann. Der CHMP kam abschließend zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Simvastatin Vale und zugehörige Bezeichnungen positiv ist.

### ***Begründung für ein befürwortendes Gutachten***

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP überprüfte die verfügbaren Daten, die vom Antragsteller eingereicht wurden.
- Der CHMP war der Ansicht, dass die verfügbaren Daten eine Extrapolation der nachgewiesenen Bioäquivalenz von der Stärke von 20 mg/5 ml auf die Stärke von 40 mg/5 ml erlauben.

- Der CHMP war der Ansicht, dass bei beiden Stärken des vorgeschlagenen Arzneimittels eine Bioäquivalenz zum Referenzarzneimittel anerkannt werden kann –

empfiehlt der CHMP die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für welche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage der im Verfahren der Koordinationsgruppe erarbeiteten endgültigen Version, wie in Anhang III für Simvastatin Vale und zugehörige Bezeichnungen aufgeführt (siehe Anhang I), bestehen bleiben.