

## **Allegato II**

### ***Conclusioni scientifiche e motivi del parere positivo***

## Conclusioni scientifiche

### ***Sintesi generale della valutazione scientifica di Simvastatin Vale e denominazioni associate (cfr. allegato I)***

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per una sospensione orale generica a base di simvastatin destinata a essere commercializzata con la denominazione Simvastatin Vale 20 mg/5 ml e 40 mg/5 ml e indicata per il trattamento dell'ipercolesterolemia e per la prevenzione di malattie cardiovascolari è stata supportata da un unico studio sulla bioequivalenza, che metteva a confronto la sospensione orale da 20 mg/5 ml con la compressa a rilascio immediato da 20 mg del medicinale di riferimento. A fronte dei potenziali rischi gravi per la salute pubblica emersi dalle prove di bioequivalenza con il dosaggio più elevato (40 mg/5 ml) è stato avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, con cui si chiedeva al CHMP di fornire un parere sulla bioequivalenza di Simvastatin con il prodotto di riferimento.

Pur ammettendo uno scostamento dalle sue *Linee guida per l'esame della bioequivalenza (Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr))*, secondo cui per le sostanze con un profilo farmacocinetico lineare la bioequivalenza dovrebbe essere stabilita, in linea generale, con i dosaggi più elevati, il CHMP ha ritenuto che tale scostamento andrebbe considerato alla luce dei dati disponibili; il comitato ha quindi esaminato il fascicolo del richiedente per determinare l'importanza clinica dello scostamento. Il CHMP ha osservato che le formulazioni proposte sono ampiamente identiche dal punto di vista qualitativo e quantitativo e che sono prodotte con lo stesso processo di fabbricazione. Il CHMP ha inoltre valutato i dati di dissoluzione *in vitro*, notando che entrambi i prodotti mostravano livelli di dissoluzione rapidi ed elevati a un valore di pH 7 e che pertanto è improbabile che la solubilità possa costituire un fattore limitante. Il CHMP ha tenuto conto del fatto che il profilo farmacocinetico di simvastatin è pienamente lineare in tutta la gamma di dosaggi terapeutici, che simvastatin è bene assorbito e che non sono state rilevate differenze significative in termini di assorbimento tra il medicinale proposto e il medicinale di riferimento. Infine, il CHMP ha osservato che il metodo bioanalitico usato è sufficientemente convalidato ed è in linea con le linee guida in materia di bioequivalenza.

Nel complesso, dopo aver preso in considerazione la totalità dei dati disponibili, il CHMP ha concluso che, nonostante lo scostamento dal documento orientativo vigente in materia di bioequivalenza, non è stato individuato alcun rischio potenziale grave per la salute pubblica, che la bioequivalenza dimostrata con il dosaggio di 20 mg/5 ml può essere estrapolata al dosaggio di 40 mg/5 ml e che entrambi i dosaggi del medicinale proposto possono essere pertanto considerati bioequivalenti al medicinale di riferimento. In conclusione, il CHMP ha espresso il parere che il rapporto rischi/benefici di Simvastatin Vale e denominazioni associate sia positivo.

### ***Motivi del parere positivo***

Considerato che

- il CHMP ha rivisto i dati disponibili presentati dal richiedente;
- il CHMP ha considerato che i dati disponibili permettevano di estrapolare al dosaggio di 40 mg/5 ml la bioequivalenza dimostrata con il dosaggio da 20 mg/5 ml;
- il CHMP ha ritenuto che entrambi i dosaggi del medicinale proposto possono essere considerati bioequivalenti al medicinale di riferimento,

il CHMP ha raccomandato il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio, il cui riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono gli stessi delle versioni definitive ottenute nel corso della procedura del gruppo di coordinamento e riportate nell'allegato III per Simvastatin Vale e denominazioni associate (cfr. l'allegato I).