

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till positivt yttrande

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Simvastatin Vale och associerade namn (se bilaga I)

Ansökan om godkännande för försäljning för en generisk oral simvastatinsuspension som ska marknadsföras som Simvastatin Vale 20 mg/5 ml och 40 mg/5 ml och indiceras vid behandlingen av hyperkolesterolemi och prevention av kardiovaskulär sjukdom understöddes av en studie av bioekvivalens där man jämförde den orala suspensionen på 20 mg/5 ml med 20 mg-tabletter med "immediate release" (omedelbar frisättning) av referensprodukten. Efter det att potentiella allvarliga risker för folkhälsan tagits upp avseende evidensen för bioekvivalens för den högre styrkan, 40 mg/5 ml, utlöstes en hänskjutning under artikel 29(4) i direktiv 2001/83/EG, med begäran om att CHMP skulle avge ett yttrande om huruvida Simvastatin är bioekvivalent med referensprodukten.

Medan CHMP var överens om att det fanns en avvikelse från CHMP:s *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr), där det anges att för substanser med linjär farmakokinetik bör bioekvivalens i allmänhet fastställas med de högsta styrkorna, ansåg man att denna avvikelse skulle ses i ljuset av tillgängliga data och bedömde därför den sökandes underlag för att bestämma den kliniska relevansen för avvikelsen. CHMP noterade att de rekommenderade formuleringarna är i stort sett identiska kvalitativt och kvantitativt och tillverkas enligt samma process. CHMP utvärderade även upplösningssdata *in vitro*, och noterade att båda produkterna uppvisade snabba och höga upplösningssnivåer vid pH 7 och att det därför var osannolikt att löslighet skulle utgöra någon begränsande faktor. CHMP ansåg att farmakokinetiken för simvastatin är fullständigt linjär över det terapeutiska dosintervallet, att simvastatin absorberas väl och att inga signifikanta skillnader kunde identifieras i absorption mellan den föreslagna produkten och referensprodukten. Slutligen ansåg CHMP att den bioanalytiska metod som användes var tillräckligt validerad och i linje med riktlinjen för bioekvivalens.

Totalt sett, med beaktande av all tillgänglig evidens, drog CHMP slutsatsen att medan det finns en bekräftad avvikelse från den nuvarande riktlinjen för bioekvivalens, identifierades ingen potentiell allvarlig risk för folkhälsan, att extrapolering av den påvisade bioekvivalensen från styrkan 20 mg/5 ml till styrkan 40 mg/5 ml är möjlig och att båda styrkorna av den föreslagna produkten därför kan betraktas som bioekvivalenta med referensprodukten. Sammanfattningsvis ansåg CHMP att nytta-riskförhållandet för Simvastatin Vale och associerade namn är gynnsamt.

Skäl till positivt yttrande

Eftersom

- CHMP har granskat de tillgängliga data som lämnats in av den sökande
- CHMP ansåg att tillgängliga data möjliggjorde extrapolering av den uppvisade bioekvivalensen från styrkan 20 mg/5 ml till styrkan 40 mg/5 ml
- CHMP ansåg att båda styrkorna av den föreslagna produkten kan betraktas som bioekvivalenta med referensprodukten

har CHMP rekommenderat beviljandet av godkännande för försäljning med bibehållande av de slutliga versioner av produktresumén, märkningen och bipacksedeln som utformades under koordinationsgruppförfarandet enligt bilaga III för Simvastatin Vale och associerade namn (se bilaga I).