

PŘÍLOHA II

Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska a potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací předkládané evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Přípravek Canazol Clotrimazol Cream 1 % je lék proti plísním, který je indikován k léčbě povrchových houbových infekcí kůže a sliznic, jako je kandidóza, dermatofytóza nebo infekce vyvolané kmenovými kvasinkami.

Tento přípravek byl schválen v Irsku dne 8. prosince 2000 podle čl. 4 odst. 8 písm. a) bodu iii) směrnice 65/65/EHS. Na podkladě údajů o kvalitě se v době původního schválení nevyžadovalo provedení studií terapeutické ekvivalence. Tyto údaje prokazovaly, že navrhovaná léková forma je podobná referenčnímu přípravku, co se týče složení lékové formy (s výjimkou koncentrace benzyl alkoholu), pH a viskozity krému, velikosti globulí dispergované olejnaté fáze a velikosti částic tvořených léčivou látkou.

Žádost o registraci byla v dotčeném členském státě (ve Spojeném království) předložena prostřednictvím postupu vzájemného uznávání. Dotčený členský stát však považoval za nezbytné, aby byla doložena ekvivalence lékové formy provedením studie terapeutické ekvivalence anebo pomocí jiného ověřeného modelu, a tato záležitost byla tedy předána k přezkoumání výboru CHMP.

Výbor CHMP posoudil srovnávací údaje o kvalitě a *in vitro* zkoušku účinnosti konzervantu k prokázání srovnatelnosti fungicidní aktivity přípravku.

Výbor CHMP zaznamenal nesrovnalosti v poskytnutých údajích týkajících se stavu léčivé látky obsažené v přípravku. Výbor CHMP dále zaznamenal, že rozhodující kvalitativní vlastnosti nebyly v poskytnutých údajích dostatečně popsány. Nedošlo k náležitému vyhodnocení klíčových farmaceutických vlastností, například rozpustnosti léčiva v olejnaté fázi, a nebyla objasněna rozdílná velikost kapek léčiva a její možný vliv na průnik léčiva do tkáně. K jejímu posouzení měl být proveden vhodný test průniku kůží anebo jiná podobná *in vitro* studie.

Vzhledem k tomu, že nebyly předloženy informace o nezbytných šaržích, nebylo dále možné posoudit variabilitu mezi jednotlivými šaržemi testovaného a referenčního přípravku a ani v rámci těchto šarží. Výbor CHMP navíc zaznamenal, že zkouška účinnosti konzervantu postrádala metodologické podrobnosti umožňující její správné vyhodnocení. Dále pak nebyly poskytnuty výsledky srovnávacích *in vitro* mikrobiálních zkoušek prokazujících antimikrobiální povahu léčivého přípravku.

Poskytnuté srovnávací údaje o kvalitě ani výsledky zkoušky účinnosti konzervantu proto nepostačovaly k tomu, aby bylo možno upustit od požadavku prokázat terapeutickou ekvivalenci prostřednictvím klinické studie anebo jiného ověřeného modelu. Jejich provedení bylo proto v tomto případě považováno za nezbytné k prokázání terapeutické ekvivalence.

Na základě souboru všech předložených údajů není možné dospět k závěru, že tento přípravek je terapeuticky ekvivalentní. Lze tedy konstatovat, že údaje poskytnuté na podporu žádosti nejsou v souladu s článkem 10 směrnice 2001/83/ES, v platném znění. Výbor CHMP se dále domníval, že na základě údajů předložených na podporu této žádosti není možné příznivě vyhodnotit poměr přínosů a rizik tohoto přípravku a že za těchto okolností představuje jeho uvedení na trh riziko pro veřejné zdraví.

Zdůvodnění zamítnutí

Výbor CHMP dospěl k závěru, že údaje předložené na podporu této žádosti neprokázaly terapeutickou ekvivalenci mezi testovaným a referenčním přípravkem:

- popis farmaceutického vývoje přípravku byl posouzen jako nepostačující a nedostatky, které z toho vyplývají, včetně například chybějící studie průniku kůží anebo podobných *in vitro* zkoušek, byly považovány za zásadní;
- údaje poskytnuté výrobcem byly posouzeny jako nedostatečně spolehlivé a nedostatečně rozsáhlé, aby umožňovaly v případě tohoto přípravku upustit od provedení klinické studie anebo otestování přípravku v jiném ověřeném modelu, který by prokázal jeho terapeutickou ekvivalenci.

Na základě:

- výsledků studií poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci;
- zpráv o hodnocení, které vypracoval zpravodaj a spoluzpravodaj;
- a vědeckých diskusí v rámci výboru

zastával výbor CHMP názor, že údaje poskytnuté na podporu žádosti nejsou v souladu s článkem 10 směrnice 2001/83/ES, v platném znění. Výbor CHMP se dále domníval, že na základě údajů předložených na podporu této žádosti není možné příznivě vyhodnotit poměr přínosů a rizik tohoto přípravku a že za těchto okolností představuje jeho uvedení na trh riziko pro veřejné zdraví.

Výbor CHMP proto přijal stanovisko, ve kterém doporučuje zamítnout udělení rozhodnutí o registraci přípravku v dotčených členských státech a pozastavit rozhodnutí o jeho registraci v referenčním členském státě, dokud nebudou splněny podmínky uvedené v příloze III tohoto stanoviska.