

Medlemss tat EU/EEA	Indehaver af markedsføringstill delsen	Ansøger	(Handels)navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej	Indhold (koncentration)
Irland	Pinewood Laboratories Limited, Ballmacarbry, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland		Canazole Clotrimazole Cream 1% w/w	1% w/w	Creme	Kutan anvendelse	100 mg/ml
Storbritann ien		Pinewood Laboratories Limited, Ballymacarbry, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland	Canazole Clotrimazole Cream 1% w/w	1% w/w	Creme	Kutan anvendelse	100 mg/ml

## **Bilag II**

*Videnskabelige konklusioner og begrundelser for afslag fremlagt af EMA*

## Videnskabelige konklusioner

### ***Videnskabelige konklusioner og begrundelser for afslag fremlagt af EMA***

Canazol Clotrimazol creme 1 % w/w er et lægemiddel mod svampeinfektioner indiceret til behandling af overfladiske svampeinfektioner i hud og slimhinder som f.eks. candidainfektioner, dermatofyter og kommensale gærinfektioner.

Canazol clotrimazol creme blev godkendt i Irland den 8. december 2000 i henhold til artikel 4, stk. 8, litra a), punkt iii), i direktiv 65/65/EØF. På tidspunktet for den oprindelige godkendelse blev der dispenseret fra kravet om terapeutiske ækvivalensundersøgelser på grundlag af kvalitetsdata, der viste, at den foreslåede formulering svarede til referencelægemidlet med hensyn til formulering (med undtagelse af benzylalkoholkoncentrationen), cremens pH og viskositet, dråbestørrelsen i den opløste oliefase og størrelsen af det aktive stof, der findes som partikler.

Ansøgningen blev indgivet til den berørte medlemsstat (Det Forenede Kongerige) i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure. Den berørte medlemsstat fandt dog en terapeutisk ækvivalensundersøgelse eller en anden valideret model for formuleringen, der kunne bevise ækvivalensen, nødvendig, og sagen blev indbragt for CHMP.

CHMP vurderede de fremsendte komparative kvalitetsdata og en bevarende effektivitetstest (*in vitro*) til påvisning af en sammenlignelig svampeinfektionsbekæmpende aktivitet.

CHMP bemærkede, at der var fremlagt inkonsekvente data vedrørende lægemiddelstoffets form i lægemidlet, og kritiske kvalitetselementer var ikke behandlet tilfredsstillende. Farmaceutiske nøgleparametre såsom opløsning af lægemiddelstoffet i oliefasen var ikke valideret korrekt. Forskelle i dråbestørrelse og deres mulige virkning på vævspenetreringen var ikke forklaret. En passende undersøgelse af hudpermeabilitet eller tilsvarende *in vitro* undersøgelser burde have været gennemført for at undersøge dette spørgsmål.

Det var ikke muligt at drøfte variabiliteten mellem og inden for batcher af test- og referencelægemidler, da der ikke blev fremlagt information om de nødvendige batcher for hvert lægemiddel. Desuden mente CHMP, at den bevarende effektivitetstest manglede de metodologiske detaljer, der ville kunne muliggøre en korrekt fortolkning. Komparative, mikrobiologiske *in vitro* test til undersøgelse af lægemidlets antimikrobielle karakter blev ikke fremsendt.

De fremsendte komparative kvalitetsdata og den bevarende effektivitetstest blev derfor ikke anset for at være tilstrækkelige til at berettige en dispensation fra kravet om at påvise terapeutisk ækvivalens ved hjælp af kliniske undersøgelser eller andre validerede modeller, og disse blev derfor anset for at være nødvendige i dette tilfælde for at bevise ækvivalensen.

De samlede fremsendte data støtter ikke konklusionen om, at lægemidlet er terapeutisk ækvivalent. Det konkluderedes derfor, at de oplysninger, der blev fremsendt til støtte for ansøgningen, ikke var i overensstemmelse med artikel 10 i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer. CHMP mente desuden ikke, at det var muligt på grundlag af de fremsendte data til støtte for denne ansøgning at etablere et positivt benefit/risk-forhold for dette lægemiddel, og at markedsføringen af lægemidlet under disse omstændigheder udgør en risiko for folkesundheden.

## Begrundelser for afslag

CHMP konkluderede, at de data, der var blevet fremsendt til støtte for denne ansøgning, ikke viste terapeutisk ækvivalens mellem test- og referencelægemidlet:

- Beskrivelsen af den farmaceutiske udvikling blev anset for at være utilfredsstillende, og manglerne som følge heraf, herunder fraværet af undersøgelser af hudpermeabiliteten eller tilsvarende *in vitro*-undersøgelser, blev anset for at være kritiske
- de data, virksomheden fremsendte, blev anset for hverken at være fyldestgørende eller omfattende nok til at berettiggende udeladelse af en klinisk undersøgelse eller en anden valideret model som bevis for terapeutisk ækvivalens.

Baseret på:

- resultaterne af undersøgelser fremsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen
- bedømmelsesrapporten fra rapportøren og medrapportøren
- og den videnskabelige drøftelse i udvalget

konkluderede CHMP, at de oplysninger, der blev fremsendt til støtte for ansøgningen, ikke var i overensstemmelse med artikel 10 i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer. CHMP mente desuden ikke, at det var muligt på grundlag af de fremsendte data til støtte for denne ansøgning at etablere et positivt benefit/risk-forhold for dette lægemiddel, og at markedsføringen af lægemidlet under disse omstændigheder udgør en risiko for folkesundheden.

CHMP vedtog en udtalelse, hvori det anbefaler, at der gives afslag på markedsføringstilladelse i de berørte medlemsstater, samt at markedsføringstilladelsen i referencemedlemsstaten suspenderes, forudsat at betingelserne i bilag III overholdes.