

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag

Vetenskapliga slutsatser

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag

Canazole Clotrimazole Cream 1 viktprocent är ett svampmedel indicerat för behandling av ytliga svampinfektioner i huden och slemhinnorna såsom candidiasis, dermatofytos och infektioner orsakade av kommensala jästsvampar.

Canazole clotrimazole cream godkändes den 8 december 2000 i Irland i enlighet med artikel 4.8 a iii i direktiv 65/65/EEG. När det första godkännandet beviljades gjordes avkall på behovet av studier över terapeutisk ekvivalens mot bakgrund av att det fanns kvalitetsdata som visade att den föreslagna beredningen var likvärdig med referensläkemedlet med avseende på krämens beredning (med undantag för halten benzylalkohol), pH-värde och viskositet, fettkulornas storlek i fettets dispergerande fas och den aktiva substansens partikelstorlek.

Ansökan lämnades in i den berörda medlemsstaten (Storbritannien) enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande. Den berörda medlemsstaten ansåg emellertid att det fanns ett viktigt behov av studier över terapeutisk ekvivalens eller någon annan validerad modell för att visa på ekvivalens för beredningen och ärendet hänsköts till CHMP.

CHMP har analyserat jämförande kvalitetsdata och en test av konserveringseffekten (*in vitro*) som lämnats in för att visa jämförlig aktivitet som svampmedel.

CHMP konstaterade att de data som lämnats in var motsägelsefulla när det gällde i vilken form läkemedelssubstansen förekom i läkemedlet och att mycket viktiga kvalitetsegenskaper inte hade behandlats på ett tillfredsställande sätt. Viktiga farmaceutiska parametrar, som upplösningen av läkemedelssubstansen i oljefasen, hade inte validerats på ett lämpligt sätt. Skillnader i dropstorlek och deras eventuella effekt på vävnadspenetreringen förklarades inte. En lämplig studie om hudpenetration eller liknande *in vitro*-studier borde ha genomförts för att undersöka detta.

Det var inte möjligt att diskutera variabiliteten mellan och inom satser av test- och referensläkemedlen eftersom inga uppgifter tillhandahållits om de nödvändiga satserna av varje läkemedel. CHMP kom även fram till att testet för konserveringseffekt saknade sådana uppgifter om metod som hade krävts för att kunna göra en korrekt tolkning. Inga jämförande mikrobiella *in vitro*-tester för att undersöka läkemedlets antimikrobiella egenskaper lämnades in.

De jämförande kvalitetsdata och den test av konserveringseffekten som lämnats in ansågs därför inte tillräckliga för att motivera att man gjort avkall på behovet att visa terapeutisk ekvivalens genom kliniska studier eller någon annan validerad modell. I detta fall ansågs det nödvändigt för att visa ekvivalens.

Inlämnade data i sin helhet ger inte stöd för slutsatsen att läkemedlet är terapeutiskt bioekvivalent. Det ansågs därför att uppgifterna som lämnats in som stöd för ansökan inte är förenliga med artikel 10 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse. Kommittén ansåg vidare att det på grundval av de data som lämnats in till stöd för ansökan inte är möjligt att fastställa ett positivt nytta-riskförhållande för detta läkemedel och att saluföring av läkemedlet under dessa omständigheter utgör en folkhälsorisk.

Skäl till avslag

CHMP ansåg att de uppgifter som lämnats in som stöd för denna ansökan inte lyckades visa terapeutisk ekvivalens mellan test- och referensläkemedlet, med beaktande av följande:

- Beskrivningen av hur läkemedlet utvecklats ansågs otillfredsställande och de brister som därmed föreligger, däribland avsaknad av studier om hudpenetration eller liknande *in vitro*-studier, ansågs vara kritiska.
- De uppgifter som lämnats in av företaget ansågs varken vara tillförlitliga eller tillräckligt omfattande för att motivera att man skulle kunna göra avkall på en klinisk studie, eller någon annan validerad modell, för att visa terapeutisk ekvivalens.

Med beaktande av följande material ansåg CHMP att uppgifterna som lämnats in som stöd för ansökningen inte är förenliga med artikel 10 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse:

- Resultaten från de studier som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in.
- Rapportörens och medrapportörens utredningsprotokoll.
- Kommitténs vetenskapliga diskussion.

Kommittén ansåg vidare att det på grundval av de data som lämnats in till stöd för ansökan inte är möjligt att fastställa ett positivt nytta-riskförhållande för detta läkemedel och att saluföring av läkemedlet under dessa omständigheter utgör en folkhälsorisk.

Kommittén antog därför ett yttrande som rekommenderar att godkännandet för försäljning avslås i de berörda medlemsstaterna och tillfälligt upphävs i referensmedlemsstaten, i överensstämmelse med de villkor som anges i bilaga III till yttrandet.