

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, dyrearter, administrationsvej og indehaver af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger / indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Administratio nsvej	Dyreart
Østrig ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg Lösung zum Auftropfen für Katzen	Fipronil	52,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Katte
Østrig ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	75 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Østrig ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	150 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Østrig ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	300 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Østrig ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,5 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	412,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Belgien	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Katte
Belgien	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Belgien	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde

¹ Markedsføringstilladelse udstedt

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Administratio nsvej	Dyreart
Belgien	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Belgien	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Tjekkiet ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro kočky	Fipronil	52,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Katte
Tjekkiet ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	75 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Tjekkiet ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	150 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Tjekkiet ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	300 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Tjekkiet ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	412,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Danmark	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on løsning for katte	Fipronil	52,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Katte
Danmark	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	75 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Administratio nsvej	Dyreart
Danmark	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg spot- on løsning for hunde	Fipronil	150 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Danmark	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg spot- on løsning for hunde	Fipronil	300 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Danmark	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,5 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	412,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Grækenland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για γάτες	Fipronil	52,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Katte
Grækenland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	75 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Grækenland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	150 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Grækenland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	300 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Grækenland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,50 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	412,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Irland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52.5 mg Spot-on Solution for cats	Fipronil	52,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Katte

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Administratio nsvej	Dyreart
Irland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg Spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Irland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg Spot- on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Irland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg Spot- on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Italien	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412.5 mg Spot-on solution for dogs	Fipronil	412,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Italien	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg soluzione spot-on per gatti	Fipronil	52,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Katte
Italien	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	75 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Italien	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	150 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Italien	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	300 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Italien	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,5 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	412,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Administratio nsvej	Dyreart
Nederlandene ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Katte
Nederlandene ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Nederlandene ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Nederlandene ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Nederlandene ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Spanien ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex GATOS 52,5 mg solución spot-on para gatos	Fipronil	52,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Katte
Spanien ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex75 mg solución spot-on para perros pequeños	Fipronil	75 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Spanien ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex 150 mg solución spot-on para perros medianos	Fipronil	150 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Administratio nsvej	Dyreart
Spanien ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex 300 mg solucióń spot-on para perros grandes	Fipronil	300 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Spanien ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex 412,5 mg solucióń spot-on para perros muy grandes	Fipronil	412,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Slovakiet	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu mačiek	Fipronil	52,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Katte
Slovakiet	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psův	Fipronil	75 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Slovakiet	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psův	Fipronil	150 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Slovakiet	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psův	Fipronil	300 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Slovakiet	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,5 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psův	Fipronil	412,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Det Forenede Kongerige	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52.5 mg Spot-on solution for cats	Fipronil	52,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Katte
Det Forenede Kongerige	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg Spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Administratio nsvej	Dyreart
Det Forenede Kongerige	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg Spot- on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Det Forenede Kongerige	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg Spot- on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde
Det Forenede Kongerige	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412.5 mg Spot-on solution for dogs	Fipronil	412,5 mg	Spot-on, opløsning	Til spot-on anvendelse	Hunde

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse og for suspendering af de eksisterende markedsføringstilladelser

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Fiprex CAT, spot-on, opløsning, 52,5 mg, til katte, Fiprex S, spot-on, opløsning, 75 mg, til hunde, Fiprex M, spot-on, opløsning, 150 mg, til hunde, Fiprex L, spot-on, opløsning, 300 mg, til hunde og Fiprex XL, spot-on, opløsning, 412,5 mg, til hunde (se bilag I)

1. Indledning

Fiprex er en spot-on formulering, der indeholder fipronil som det aktive stof (farmakoterapeutisk gruppe: ektoparasitocider til topisk anvendelse). Der er fem styrker, nemlig en til katte (52,5 mg) og fire til hunde af forskellig størrelse (S, M, L, XL) svarende til henholdsvis 75, 150, 300 og 412,5 mg. For alle styrkerne er koncentrationen af det aktive stof, fipronil, 75 mg/ml, mens volumen i enkelt-dosispipetten er forskelligt.

Produkterne til anvendelse hos hunde har siden december 2011 været godkendt i referencemedlemsstaten, Tjekkiet, hvor produktet til katte blev godkendt i maj i 2012. Ansøgninger om markedsføringstilladelse blev indgivet i de berørte medlemsstater via den gensidige anerkendelsesprocedure. Det retlige grundlag for ansøgningen var artikel 13, litra a), i direktiv 2001/82/EF, med henvisning til almindelig anvendelse. Under proceduren var der uenighed mellem referencemedlemsstaten og en berørt medlemsstat, Irland, om den af markedsføringstilladelsesindehaveren forelagte dokumentation for virkningen og sikkerheden hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til. De indsigende berørte medlemsstater fandt, at godkendelsen af Fiprex kunne udgøre en potentiel alvorlig risiko for dyrs sundhed, da produktets sikkerhed og virkning hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, ikke var tilstrækkelig dokumenteret. Sagen blev derfor indbragt for CVMP.

CVMP blev anmodet om at fremsætte en udtalelse om de betænkeligheder, der var rejst af de indsigende berørte medlemsstater, og om benefit/risk-forholdet for Fiprex.

2. Vurdering af de forelagte data

2.1. Sikkerhed hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Udvalget konkluderede, at sikkerheden hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, var tilstrækkelig godtgjort på grundlag af almindelig anvendelse, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde dokumenteret med litteratordata. Trods forskelle i formulering og dosis mellem Fiprex og andre spot-on produkter indeholdende fipronil, som er omtalt i den publicerede litteratur, blev det godtaget, at sådanne produkter sædvanligvis tåles godt og har en bred sikkerhedsmargin. De af markedsføringstilladelsesindehaveren forelagte sikkerhedsdata efter markedsføring (vedrørende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger og salgstal) kunne ikke tages i betragtning, da de bl.a. henviste til produkter, som ikke var omfattet af indbringelsesproceduren.

2.2. Evidens til støtte for virkningen

Til dokumentation af produktets virkning har indehaveren af markedsføringstilladelsen refereret til publiceret litteratur i overensstemmelse med ansøgningens retlige grundlag, dvs. almindelig anvendelse. Den litteratur, der henvises til af markedsføringstilladelsesindehaveren, vedrører produkter, som er kvantitativt forskellige hvad angår det aktive stof, og både kvalitativt og kvantitativt

forskellige hvad angår hjælpestofferne. CVMP anser forskelle i formulering mellem spot-on produkter for at kunne have betydning for virkningen, navnlig virkningsvarigheden. Disse forskelle kan i det mindste delvis tilskrives formuleringens indvirkning på hastigheden og/eller omfanget af den dermale absorption og fordeling af fipronil. Det er CVMP's opfattelse, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke tilfredsstillende har slået bro mellem formuleringerne af de produkter, der er omhandlet i den publicerede litteratur, og formuleringen af Fiprex. CVMP konkluderer derfor, at virkningsprofilen for Fiprex ikke kan fastlægges ved ekstrapolation af data fra den publicerede litteratur.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde interne kliniske undersøgelser af virkningen af Fiprex, spot-on, (det ansøgte produkt) og Fiprex, spray, (ikke omfattet af denne procedure) mod lopper og flåter hos hunde og katte. Undersøgelsesrapporterne blev betydeligt omarbejdet af indehaveren af markedsføringstilladelsen med henblik på gennemgangen ved denne indbringelsesprocedure. De rå data blev gjort tilgængelige som separat dokumentation. Efter gennemgang af disse data konkluderede CVMP, at undersøgelsesernes udførelse ikke var fyldestgørende, og at resultaterne ikke var tilstrækkeligt pålidelige til, at markedsføringstilladelsesindehaverens interne data kunne tages i betragtning vedrørende den kliniske virkning af Fiprex, spot-on.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde desuden en undersøgelse med en sammenligning af de fysisk-kemiske egenskaber af en række forskellige spot-on produkter indeholdende fipronil, herunder Fiprex og foregangsproduktet. Undersøgelsen bestod i grundlæggende in vitro-test til bestemmelse af karakteristika såsom produkternes tørretid og overfladespredning. Indehaveren af markedsføringstilladelsen gav ikke fyldestgørende begrundelse for, hvorfor denne undersøgelse skulle have særlig relevans for sammenligning af de farmakologiske egenskaber, og dermed den kliniske virkning, af Fiprex med andre spot-on produkter indeholdende fipronil. CVMP kan derfor ikke konkludere, at resultaterne af markedsføringstilladelsesindehaverens in vitro-undersøgelser kan anvendes på in vivo-situationen eller på den forventede virkning af produkterne.

3. Vurdering af benefit / risk-forholdet

Indledning

Fiprex, spot-on, opløsning, til hunde og katte, indeholder fipronil. Ansøgningen blev indgivet via den gensidige anerkendelsesprocedure, idet det retlige grundlag var almindelig anvendelse (artikel 13, litra a), i direktiv 2001/82/EF).

Direkte terapeutisk fordel

Fipronil er et ektoparasitoid, som alt efter det godkendte produkt kan anvendes til forebyggelse og behandling af loppeangreb hos hunde og katte, kontrol af loppeforårsaget allergisk dermatitis som led i en behandlingsstrategi og kontrol af angreb af bidende lus. Afhængigt af det godkendte produkt kan fipronil desuden anvendes til behandling og forebyggelse af flåtangreb hos hunde. Flåter er obligate parasitter, der sædvanligvis bringes ind i huset af kæledyr såsom katte og hunde. Flåter er vektorer for sygdomme hos dyr og mennesker, f.eks. Lyme-sygdom. Spot-on produkter indeholdende fipronil er et brugervenligt middel mod angreb af lopper og flåter hos de nævnte selskabsdyr og de komplikationer, det kan medføre både hos værtsdyrene og deres ejer.

Skønt virkningen af fipronil er veldokumenteret, har indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke nærmere kunnet fastlægge den hævdede virkning af formuleringen på grund af kvantitative og kvalitative forskelle fra de produkter, der omtales i produktlitteraturen. CVMP finder, at forskelle i formulering mellem spot-on produkter kan have betydning for virkningen, hvilket afspejler sig i forskelle mellem andre godkendte spot-on produkter hvad angår påberåbt umiddelbar og vedholdende virkning. Da der blev fundet væsentlige mangler i de interne kliniske undersøgelser, der er udført med

Fiprex, blev disse data ikke anset for pålidelige. Der har derfor ikke kunnet fastlægges en virkningsprofil for formuleringen af Fiprex spot-on.

Risikovurdering

Denne indbringelsesprocedure omfatter ikke kvalitet eller sikkerhed af Fiprex (bortset fra sikkerheden hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til).

Baseret på almindelig anvendelse, som markedsføringstilladelsesindehaveren i ansøgningen dokumenterede med litteraturredata, kunne udvalget konkludere, at sikkerheden hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, var tilstrækkeligt underbygget trods forskellen i formulering mellem det ansøgte produkt og de produkter, der er omfattet af den publicerede litteratur.

Vurdering af benefit/risk-forholdet

Der kan fortsat ikke drages konklusioner om benefit/risk-forholdet for Fiprex i mangel af fyldestgørende dokumentation for de ansøgte indikationer.

Konklusion

CVMP godtog, at Fiprex ikke medfører risiko af sikkerhedsmæssig art hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, men konkluderede, at de forelagte data for Fiprex ikke dokumenterer de ansøgte indikationer tilstrækkeligt, og at benefit/risk-forholdet på nuværende tidspunkt ikke er positivt.

4. Fornyet overvejelserprocedure

Markedsføringstilladelsesindehaverens begrundelse for fornyet overvejelse af CVMP's udtalelse af 11. december 2013 vedrørte de faktorer, der skal tages i betragtning ved fastlæggelse af en "almindelig anvendelse inden for veterinærmedicin af de virksomme stoffer i veterinærlægemidler", i hovedsagen i overensstemmelse med overskrifterne i afsnit III af bilag I til direktiv 2001/82/EF (direktiv 2009/9/EF).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen hævdede, at alle nødvendige kriterier var opfyldt i henhold til artikel 13, litra a), i direktiv 2001/82/EF (almindelig anvendelse). Der er forelagt bibliografiske data vedrørende alle aspekter af produktets sikkerhed og/eller virkning til den ansøgte indikation hos de dyrarter, som lægemidlet er beregnet til, ved den ansøgte administrationsvej og det ansøgte dosisregime.

Ifølge indehaveren af markedsføringstilladelsen giver de forelagte publicerede rapporter tilstrækkelig betryggelse vedrørende sikkerheden og virkningen af forskellige spot-on produkter indeholdende fipronil, således at kvantitative forskelle i indholdet af aktivt stof eller kvantitative/kvalitative forskelle i indholdet af hjælpestoffer mellem produkterne ikke vil medføre forskelle i udfaldet hvad angår sikkerhed eller virkning.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen var uenig med CVMP's tidligere konklusion om, at forskellene i formulering mellem Fiprex og andre produkter indeholdende fipronil har betydning for det aktive stofs absorption, fordelingshastighed og -omfang samt persistens hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til. Med henblik herpå forelagde indehaveren af markedsføringstilladelsen en sammenligning af forskellene i formulering mellem forskellige produkter indeholdende fipronil og redegjorde for lighederne i deres indikationer. Markedsføringstilladelsesindehaverens hovedargument var, at den insekticide virkning er stor hos både hunde og katte uafhængigt af formuleringen; produkterne er effektive i op til 8 uger hos hunde og i op til 5 uger hos katte. For flåter hævdede indehaveren af markedsføringstilladelsen, at der kunne fastlægges en acaricid virkning af 4 ugers varighed ud fra data for *Rhipicephalus* spp. Indehaveren af markedsføringstilladelsen redegjorde desuden for undersøgelser, der var forelagt for forskellige generiske produkter og viste, at hvert produkt havde acceptabel

virkning i forhold til det oprindelige i EU markedsførte produkt trods forskelle i indholdet af hjælpestoffer.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fandt, at CVMP fejlagtigt afslog at vurdere de forelagte lægemiddelovervågningsdata vedrørende andre godkendte produkter, der indeholder fipronil og er fremstillet af samme virksomhed, som fremstiller Fiprex (Vet-Agro). Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremhævede punkt 3.5 i afsnit III i direktiv 2009/9/EF, der fastslår, at: *“Erfaringer efter markedsføring af andre produkter, der indeholder samme bestanddele, er af særlig betydning, og ansøgerne bør lægge særlig vægt på dette spørgsmål”*.

CVMP's konklusioner efter fornyet overvejelse

CVMP vurderede den detaljerede begrundelse for fornyet overvejelse, der er fremlagt af Vet-Agro Trading Sp. z o.o., vedrørende de retlige krav til en ansøgning baseret på almindelig anvendelse.

Udvalget tilsluttede sig, at det aktive stof, fipronil, har en lav grad af toksicitet, og at der ikke er specifikke sikkerhedsproblemer i forbindelse med spot-on formuleringerne af Fiprex.

Vedrørende klinisk virkning viser den publicerede litteratur, at selv mindre forskelle i formuleringen kan have væsentlig betydning for produktets virkningsvarighed. Virkningsvarigheden af aktuelt godkendte spot-on produkter indeholdende fipronil varierer fra 4 til 8 uger for lopper og 1 til 4 uger for forskellige flåtarter. CVMP havde ikke rådighed over data, der gav mulighed for konklusioner om den faktiske virkningsvarighed af Fiprex. Den foreliggende publicerede litteratur gav heller ikke mulighed for at drage en sådan konklusion, da Fiprex er kvalitativt og kvantitativt forskelligt fra andre godkendte produkter indeholdende fipronil.

De af markedsføringstilladelsesindehaveren forelagte lægemiddelovervågningsdata opfylder ikke normer for publicerede data efter markedsføring med peer-review, dvs. kontrollerede eller epidemiologiske undersøgelser i henhold til lovgivningens krav, og kunne derfor ikke tages i betragtning i vurderingen.

Efter gennemgang af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede CVMP, at der ikke var tilstrækkeligt videnskabeligt grundlag for en revidering af udvalgets konklusioner af 11. december 2013, og at det overordnede benefit/risk-forhold for spot-on formuleringerne af Fiprex er negativt.

Begrundelse for afslag på ansøgning om markedsføringstilladelser og for suspendering af de eksisterende markedsføringstilladelser

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP anså de forelagte data til støtte for ansøgningen for at være fyldestgørende vedrørende sikkerheden af spot-on formuleringerne af Fiprex til de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til
- CVMP anså de forelagte data for at være utilstrækkelige til at drage konklusioner om virkningen af Fiprex, navnlig vedrørende virkningsvarigheden
- CVMP fandt, at der ud fra ansøgningens dokumentation ikke kan fastlægges et positivt benefit/risk-forhold for produktet

anbefalede CVMP afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse for Fiprex CAT, spot-on, opløsning, 52,5 mg, til katte, Fiprex S spot-on, opløsning, 75 mg, til hunde, Fiprex M, spot-on, opløsning, 150 mg, til hunde, Fiprex L, spot-on, opløsning, 300 mg, til hunde og Fiprex XL, spot-on, opløsning, 412,5 mg, til hunde, og suspendering af de eksisterende markedsføringstilladelser (se bilag I).

Betingelsen for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne er beskrevet i bilag III.

Bilag III

Betingelse for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne

De nationale kompetente myndigheder sikrer med referencemedlemsstaten som koordinerende instans, at indehaveren af markedsføringstilladelserne opfylder følgende betingelser:

- Der forelægges fyldestgørende data om virkning, som er overensstemmelse med lovgivningens krav og med de relevante CVMP-retningslinjer, til støtte for de ansøgte indikationer for Fiprex CAT, spot-on, opløsning, 52,5 mg, til katte, Fiprex S spot-on, opløsning, 75 mg, til hunde, Fiprex M, spot-on, opløsning, 150 mg, til hunde, Fiprex L, spot-on, opløsning, 300 mg, til hunde og Fiprex XL, spot-on, opløsning, 412,5 mg, til hunde.