

Anhang I

Liste der Bezeichnungen, Darreichungsform, Stärken des Tierarzneimittels, Zieltierarten, Art der Anwendung und Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller / Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Zieltierart
Österreich 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Katzen
Österreich 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Österreich 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Österreich 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Österreich 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Katzen
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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde

¹ Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Zieltierart
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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Tschechische Republik 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Katzen
Tschechische Republik 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Tschechische Republik 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Tschechische Republik 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Tschechische Republik 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Dänemark	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Katzen
Dänemark	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Zieltierart
Dänemark	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Dänemark	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Dänemark	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Griechenland	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Katzen
Griechenland	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Griechenland	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Griechenland	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Griechenland	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Katzen

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Zieltierart
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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Irland	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Katzen
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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Zieltierart
Die Niederlande 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Katzen
Die Niederlande 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Die Niederlande 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Die Niederlande 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Die Niederlande 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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Katzen
Spanien ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex 75 mg solución spot-on para perros pequeños	Fipronil	75 mg	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Zieltierart
Spanien ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex 300 mg solución spot-on para perros grandes	Fipronil	300 mg	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Spanien ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex 412,5 mg solución spot-on para perros muy grandes	Fipronil	412,5 mg	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Slowakische Republik	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Katzen
Slowakische Republik	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	75 mg	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Slowakische Republik	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	150 mg	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Slowakische Republik	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	300 mg	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Slowakische Republik	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 psov	Fipronil	412,5 mg	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Vereinigtes Königreich	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Katzen
Vereinigtes Königreich	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Zieltierart
Vereinigtes Königreich	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Vereinigtes Königreich	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde
Vereinigtes Königreich	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	Lösung zum Auftropfen	Zum Auftropfen	Hunde

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Aussetzung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Fiprex CAT 52,5 mg Lösung zum Auftropfen für Katzen, Fiprex S 75 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde, Fiprex M 150 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde, Fiprex L 300 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde und Fiprex XL 412,5 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde (siehe Anhang I)

1. Einführung

Fiprex ist eine Formulierung zum Auftropfen, die den Wirkstoff Fipronil enthält (pharmakotherapeutische Gruppe: Ektoparasitikum zur topischen Anwendung). Es liegt in vier Formaten vor: eine für Katzen (52,5 mg) und vier für verschiedene Hundegrößen (S, M, L, XL) mit jeweils 75, 150, 300 bzw. 412,5 mg. In allen Fällen beträgt die Konzentration des Wirkstoffes, Fipronil, 75 mg/ml, jedoch unterscheidet sich das Volumen der Einzeldosispipetten.

Die Formate zur Anwendung bei Hunden sind im Referenzmitgliedstaat, der Tschechischen Republik, bereits seit Dezember 2011 zugelassen und das Tierarzneimittel für Katzen erhielt dort im Mai 2012 die Zulassung. Die Anträge für die Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden in den betroffenen Mitgliedstaaten im Zuge eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung eingereicht. Die rechtliche Grundlage des Antrages bildete Artikel 13a der Richtlinie 2001/82/EG, d. h. mit Bezugnahme auf eine allgemeine medizinische Verwendung. Während des Verfahrens kam es zu einer unterschiedlichen Auffassung zwischen dem Referenzmitgliedstaat und einem betroffenen Mitgliedstaat, Irland, hinsichtlich der Angemessenheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Unterstützung der Wirksamkeit und Sicherheit bei der Zieltierart vorgelegten Daten. Die Einspruch erhebenden betroffenen Mitgliedstaaten waren der Auffassung, dass die Zulassung von Fiprex ein potenzielles schwerwiegendes Risiko für die Gesundheit der Tiere darstellen könnte, da die Sicherheit und die Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei der Zieltierart nicht hinreichend belegt worden sind. Infolgedessen wurde die Angelegenheit an den CVMP verwiesen.

Der CVMP wurde aufgefordert, ein Gutachten zu den Bedenken abzugeben, die von dem Einspruch erhebenden betroffenen Mitgliedstaat erhoben wurden, und eine Schlussfolgerung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von Fiprex zu ziehen.

2. Bewertung der vorgelegten Daten

2.1. Sicherheit bei der Zieltierart

Ausgehend von der akzeptierten allgemeinen tiermedizinischen Verwendung, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Antrag anhand veröffentlichter Literatur nachgewiesen wurde, war der Ausschuss in der Lage zu schlussfolgern, dass die Sicherheit bei der Zieltierart angemessen belegt ist. Trotz der Unterschiede bezüglich Formulierung und Dosis zwischen Fiprex und anderen Fipronil-haltigen Tierarzneimitteln zum Auftropfen, auf die sich in der veröffentlichten Literatur bezogen wird, wurde anerkannt, dass derartige Tierarzneimittel im Allgemeinen gut vertragen werden und eine große Sicherheitsmarge haben. Es war nicht möglich, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Sicherheitsdaten, die nach der Zulassung verfügbar wurden (im Zusammenhang mit regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichten und Daten zum Absatzvolumen), zu berücksichtigen, da diese Daten Bezugnahmen auf Tierarzneimittel enthielten, die nicht in den Geltungsbereich dieses Befassungsverfahrens fielen.

2.2. Belege für die Wirksamkeit

Gemäß der rechtlichen Grundlage des Antrages, d. h. der allgemeinen tiermedizinischen Verwendung, nahm der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Bezug auf veröffentlichte Literatur zum Beleg der Wirksamkeit des Tierarzneimittels. Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zitierte Literatur bezieht sich auf Tierarzneimittel, die sich hinsichtlich des Wirkstoffes quantitativ und hinsichtlich der Hilfsstoffe quantitativ und qualitativ unterscheiden. Der CVMP war der Ansicht, dass Unterschiede bezüglich der Formulierung zwischen verschiedenen Tierarzneimitteln zum Auftropfen einen Einfluss auf die Wirksamkeit haben können, insbesondere in Bezug auf die Dauer der Wirksamkeit. Diese Unterschiede können zumindest zum Teil zur Wirkung der Formulierung auf die Rate und/oder das Ausmaß der Resorption über die Haut und Verteilung von Fipronil beitragen. Der CVMP ist der Meinung, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Unterschied zwischen den Formulierungen der in der veröffentlichten Literatur zitierten Tierarzneimittel und der Formulierung von Fiprex nicht angemessen überbrückt hat. Daher kam der CVMP zu dem Schluss, dass es nicht möglich ist, anhand von Extrapolation der Daten aus der veröffentlichten Literatur ein Wirksamkeitsprofil von Fiprex zu erstellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eigene klinische Studien vor, welche die Wirksamkeit von Fiprex zum Auftropfen (das betroffene Tierarzneimittel) und Fiprex zum Aufsprühen (nicht von diesem Verfahren betroffen) gegen Flöhe und Zecken bei Hunden und Katzen untersuchten. Die Studienberichte wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Überprüfung während dieses Befassungsverfahrens deutlich überarbeitet. Die Ursprungsdaten wurden als separate Unterlagen zur Verfügung gestellt. Nach der Überprüfung dieser Daten schlussfolgerte der CVMP, dass die Durchführung der Studien nicht ausreichend robust war und die Ergebnisse nicht hinreichend zuverlässig sind, um die firmeneigenen Daten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen in Bezug auf die klinische Wirksamkeit von Fiprex zum Auftropfen zu berücksichtigen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte zudem eine Studie zum Vergleich der physikochemischen Eigenschaften einer Reihe verschiedener Fipronil-haltiger Tierarzneimittel zum Auftropfen vor, einschließlich Fiprex und des Pionier-Tierarzneimittels. Diese Studie beinhaltete grundlegende Untersuchungen zur Bewertung von Eigenschaften wie Trocknungszeit und Oberflächenverbreitung verschiedener Tierarzneimittel *in vitro*. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen begründete nicht hinreichend, warum das Ergebnis dieser Studie von besonderer Relevanz für die Definition der pharmakologischen Eigenschaften und damit der klinischen Wirksamkeit von Fiprex im Vergleich zu anderen Fipronil-haltigen Tierarzneimitteln zum Auftropfen ist. Infolgedessen konnte der CVMP nicht zu dem Schluss kommen, dass die Befunde der *In-vitro*-Untersuchungen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf die *In-vivo*-Situation oder die erwartete Wirksamkeit des Tierarzneimittels angewendet werden können.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einführung

Fiprex Lösung zum Auftropfen für Hunde und Katzen enthält Fipronil. Der Antrag wurde im Zuge eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung auf der rechtlichen Grundlage einer allgemeinen tiermedizinischen Verwendung eingereicht (Artikel 13a der Richtlinie 2001/82/EG).

Direkter therapeutischer Nutzen

Fipronil ist ein Ektoparasitikum, das je nach zugelassenem Tierarzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung eines Flohbefalls bei Hunden und Katzen, zur Kontrolle einer allergischen Flohdermatitis als Teil einer Behandlungsstrategie sowie zur Kontrolle eines Befalls mit Haarlingen angewendet

werden kann. Je nach zugelassenem Tierarzneimittel kann Fipronil auch zur Behandlung und Vorbeugung von Zeckenbefällen bei Hunden angewendet werden. Flöhe sind obligate Parasiten, die gemeinhin über als Haustier gehaltene Katzen und Hunde ins Haus gelangen. Zecken sind obligate Parasiten, die Vektoren für Erkrankungen bei Tieren und Menschen sind, z. B. Lyme-Borreliose. Fipronil-haltige Tierarzneimittel zum Auftropfen sind anwenderfreundliche Mittel gegen Floh- und Zeckenbefälle bei den oben erwähnten Haustierarten sowie gegen daraus folgende Komplikationen, zu denen diese Parasiten sowohl bei ihrem Wirt als auch bei den Haustierbesitzern führen können.

Während die Wirksamkeit von Fipronil nachgewiesen wurde, war der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgrund der quantitativen und qualitativen Unterschiede im Vergleich zu den in der Literatur zitierten Tierarzneimitteln nicht in der Lage, die Wirksamkeitsangaben für diese Formulierungen weiterzuentwickeln. Der CVMP ist der Auffassung, dass die Unterschiede hinsichtlich der Formulierung zwischen verschiedenen Tierarzneimitteln zum Auftropfen einen Einfluss auf die Wirksamkeit haben können und dies in den verschiedenen spezifischen Angaben bezüglich der sofortigen und der dauerhaften Wirksamkeit anderer zugelassener Tierarzneimittel zum Auftropfen widerspiegelt wird. Da bei den firmeneigenen klinischen Studien, die zu Fiprex durchgeführt wurden, signifikante Mängel festgestellt wurden, wurden diese Daten als nicht zuverlässig erachtet. Es ist daher nicht möglich, das Wirksamkeitsprofil der Formulierung für Fiprex zum Auftropfen zu erstellen.

Risikobewertung

Die Qualität und Sicherheit (abgesehen von der Sicherheit bei der Zieltierart) von Fiprex wurden in diesem Befassungsverfahren nicht beurteilt.

Ausgehend von der akzeptierten allgemeinen tiermedizinischen Verwendung, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Antrag anhand veröffentlichter Literatur nachgewiesen wurde, war der Ausschuss in der Lage zu schlussfolgern, dass die Sicherheit bei der Zieltierart trotz des Unterschieds hinsichtlich der Formulierung zwischen dem betroffenen Tierarzneimittel und den Arzneimitteln, auf die in der veröffentlichten Literatur Bezug genommen wird, angemessen belegt ist.

Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Fiprex bleibt aufgrund fehlender angemessener Daten zur Begründung der vorgeschlagenen Anwendungsgebiete uneindeutig.

Schlussfolgerung

Während der CVMP akzeptierte, dass Fiprex kein Risiko bezüglich der Sicherheit bei der Zieltierart darstellt, schlussfolgerte er auf Grundlage der Gesamtheit der vorgelegten Daten, dass die für Fiprex eingereichten Daten die vorgeschlagenen Anwendungsgebiete nicht angemessen begründen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis derzeit nicht positiv ist.

4. Überprüfungsverfahren

Die Begründung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen für eine Überprüfung des CVMP-Gutachtens vom 11. Dezember 2013 konzentrierte sich auf die Faktoren, die zum Nachweis der „allgemeinen tiertiermedizinischen Verwendung der Bestandteile des Tierarzneimittels“ zu berücksichtigen sind, wobei die Überschriften in Anhang I Titel III der Richtlinie 2001/82/EG (Richtlinie 2009/9/EG) weitgehend befolgt wurden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab an, dass alle erforderlichen Kriterien gemäß Art. 13a der Richtlinie 2001/82/EG („allgemeine medizinische Verwendung“) erfüllt sind. Es wurden bibliografische Daten vorgelegt, um alle Aspekte der Sicherheits- und/oder

Wirksamkeitsbeurteilung des Tierarzneimittels im vorgeschlagenen Anwendungsgebiet in der Zieltierart bei der vorgeschlagenen Art der Anwendung und dem vorgeschlagenen Dosisregime abzudecken.

Laut dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen belegten die eingereichten veröffentlichten Daten hinreichend die Sicherheit und Wirksamkeit der verschiedenen Fipronil-haltigen Arzneimittel zum Auftropfen in der Weise, dass jegliche quantitativen Unterschiede bezüglich des Wirkstoffgehalts oder quantitativen/qualitativen Unterschiede bezüglich des Hilfsstoffgehalts zwischen den Tierarzneimitteln nicht zu unterschiedlichen Sicherheits- oder Wirksamkeitsergebnissen führen würden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war mit der früheren Schlussfolgerung des CVMP, dass Unterschiede in der Formulierung zwischen Fiprex und anderen Fipronil-haltigen Arzneimitteln einen Einfluss auf die Resorption, die Rate und das Ausmaß der Verteilung sowie die Persistenz des Wirkstoffes in der Zieltierart haben, nicht einverstanden. Zu diesem Zweck legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einen Vergleich der Unterschiede hinsichtlich der Formulierung zwischen verschiedenen Fipronil-haltigen Tierarzneimitteln vor und fasste die Ähnlichkeiten bei deren Anwendungsgebieten zusammen. Der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgebrachte wichtigste Punkt war, dass die insektizide Wirkung bei Hunden und Katzen ungeachtet der Formulierung hoch ist; die Tierarzneimittel sind bei Hunden bis zu 8 Wochen lang und bei Katzen bis zu 5 Wochen lang wirksam. Im Falle von Zecken gab der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen an, dass die Daten für *Rhipicephalus spp.* den Nachweis einer 4-wöchigen akariziden Wirkung zuließen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab einen Überblick über Studien, die für verschiedene Generika eingereicht wurden und zeigten, dass alle Tierarzneimittel im Vergleich zum Originalpräparat auf dem EU-Markt trotz Unterschieden beim Hilfsstoffgehalt eine akzeptable Wirksamkeit aufwiesen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war der Ansicht, dass der CVMP irrte, als er die Beurteilung der eingereichten Pharmakovigilanz-Daten ablehnte, die sich auf andere zugelassene Fipronil-haltige Tierarzneimittel bezogen, die vom gleichen Unternehmen hergestellt werden, das auch Fiprex herstellt (d. h. Vet-Agro). Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen betonte Titel III Absatz 3.5 der Richtlinie 2009/9/EG, der besagt: *„Nach dem Inverkehrbringen gemachte Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die die gleichen Bestandteile enthalten, sind von besonderer Bedeutung, und die Antragsteller müssen diesen Aspekt besonders berücksichtigen.“*

Schlussfolgerungen des CVMP nach dem Überprüfungsverfahren

Der CVMP beurteilte die detaillierte Begründung für die Überprüfung, die von Vet-Agro Trading Sp. z o.o. in Zusammenhang mit den rechtlichen Anforderungen an einen Antrag auf einen allgemein tiermedizinisch verwendeten Wirkstoff vorgelegt wurde.

Der Ausschuss bestätigte auch, dass der Wirkstoff Fipronil eine geringe Toxizität hat und keine spezifischen Sicherheitsbedenken in Hinblick auf die Formulierungen von Fiprex zum Auftropfen bestehen.

In Bezug auf die klinische Wirksamkeit zeigte die veröffentlichte Literatur, dass sogar geringe Unterschiede in der Formulierung die Dauer der Wirksamkeit des Tierarzneimittels signifikant beeinflussen können. Die Dauer der Wirksamkeit der derzeit zugelassenen Fipronil-haltigen Tierarzneimittel zum Auftropfen variiert von 4 bis 8 Wochen bei Flöhen und 1 bis 4 Wochen bei verschiedenen Zeckenspezies. Der CVMP verfügte über keine Daten, um eine Schlussfolgerung zur Angemessenheit der Wirksamkeitsdauer von Fiprex ziehen zu können. Darüber hinaus ließ die veröffentlichte Literatur keine entsprechende Schlussfolgerung zu, da sich Fiprex von anderen zugelassenen Fipronil-haltigen Tierarzneimitteln qualitativ und quantitativ unterscheidet.

Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Pharmakovigilanz-Daten entsprachen nicht, wie von den Rechtsvorschriften gefordert, den Standards veröffentlichter, von Experten geprüfter Daten aus der Zeit nach der Markteinführung, d. h. kontrollierte oder epidemiologische Studien, und konnten daher im Rahmen dieser Beurteilung nicht berücksichtigt werden.

Nach der Überprüfung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Unterlagen kam der CVMP zu dem Schluss, dass keine hinreichende wissenschaftliche Begründung für eine Überprüfung seiner Schlussfolgerungen vom 11. Dezember 2013 vorliegt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die verschiedenen Formulierungen von Fiprex zum Auftropfen insgesamt negativ ist.

Begründung für die Versagung der Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen und die Aussetzung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CVMP war der Auffassung, dass die eingereichten Daten zur Stützung dieses Antrages angemessen sind, um die Sicherheit der Formulierungen von Fiprex zum Auftropfen bei den Zieltierarten zu belegen.
- Der CVMP war der Auffassung, dass die eingereichten Daten unzureichend sind, um eine Schlussfolgerung bezüglich der Wirksamkeit von Fiprex ziehen zu können, insbesondere im Hinblick auf die Dauer der Wirksamkeit.
- Der CVMP war der Auffassung, dass es auf Grundlage der eingereichten Daten zur Stützung dieses Antrages nicht möglich ist, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für dieses Tierarzneimittel festzustellen –

empfahl der CVMP die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Fiprex CAT 52,5 mg Lösung zum Auftropfen für Katzen, Fiprex S 75 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde, Fiprex M 150 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde, Fiprex L 300 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde und Fiprex XL 412,5 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde sowie die Aussetzung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen (siehe Anhang I).

Die Bedingung für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen ist in Anhang III dargelegt.

Anhang III

Bedingung für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die zuständigen nationalen Behörden, koordiniert vom Referenzmitgliedstaat, stellen sicher, dass die folgende Bedingung vom Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen erfüllt wird:

- Es sollen angemessene Wirksamkeitsdaten gemäß den rechtlichen Anforderungen und den entsprechenden CVMP-Leitlinien zur Unterstützung der beanspruchten Anwendungsgebiete für Fiprex CAT 52,5 mg Lösung zum Auftropfen für Katzen, Fiprex S 75 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde, Fiprex M 150 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde, Fiprex L 300 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde und Fiprex XL 412,5 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde vorgelegt werden.