

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárního léčivého přípravku, druhů zvířat, cest podání a držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Cesta podání	Druh zvířat
Rakousko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex CAT 52,5 mg Lösung zum Auftropfen für Katzen	Fipronil	52,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Kočky
Rakousko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex S 75 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	75 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Rakousko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex M 150 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	150 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Rakousko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex L 300 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	300 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Rakousko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex XL 412,5 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	412,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Belgie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Kočky
Belgie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Belgie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi

¹ Rozhodnutí o registraci uděleno

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Cesta podání	Druh zvířat
Belgie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex L 300 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Belgie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Česká republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex CAT 52,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro kočky	Fipronil	52,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Kočky
Česká republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex S 75 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	75 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Česká republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex M 150 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	150 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Česká republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex L 300 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	300 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Česká republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex XL 412,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	412,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Dánsko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on løsning for katte	Fipronil	52,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Kočky
Dánsko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex S 75 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	75 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Cesta podání	Druh zvířat
Dánsko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex M 150 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	150 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Dánsko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex L 300 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	300 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Dánsko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex XL 412,5 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	412,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Řecko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex CAT 52,5 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για γάτες	Fipronil	52,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Kočky
Řecko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex S 75 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	75 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Řecko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex M 150 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	150 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Řecko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex L 300 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	300 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Řecko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex XL 412,50 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	412,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Irsko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Kočky

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Cesta podání	Druh zvířat
Irsko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Irsko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex M 150 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Irsko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex L 300 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Irsko	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Itálie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex CAT 52,5 mg soluzione spot-on per gatti	Fipronil	52,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Kočky
Itálie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex S 75 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	75 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Itálie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex M 150 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	150 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Itálie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex L 300 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	300 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Itálie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex XL 412,5 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	412,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Cesta podání	Druh zvířat
Nizozemsko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Kočky
Nizozemsko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Nizozemsko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Nizozemsko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex L 300 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Nizozemsko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Španělsko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex GATOS 52,5 mg solución spot-on para gatos	Fipronil	52,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Kočky
Španělsko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex75 mg solución spot-on para perros pequeños	Fipronil	75 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Španělsko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex 150 mg solución spot-on para perros medianos	Fipronil	150 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Cesta podání	Druh zvířat
Španělsko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex 300 mg solución spot-on para perros grandes	Fipronil	300 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Španělsko ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex 412,5 mg solución spot-on para perros muy grandes	Fipronil	412,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Slovenská republika	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex CAT 52,5 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu mačiek	Fipronil	52,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Kočky
Slovenská republika	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex S 75 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	75 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Slovenská republika	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex M 150 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	150 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Slovenská republika	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex L 300 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	300 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Slovenská republika	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex XL 412,5 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	412,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Spojené království	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Kočky
Spojené království	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi

Členský stát EU/EHP	Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Cesta podání	Druh zvířat
Spojené království	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex M 150 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Spojené království	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex L 300 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi
Spojené království	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polsko	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412,5 mg	Roztok pro nakapání na kůži – spot-on	Podání nakapáním na kůži – spot-on	Psi

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí registrace a pozastavení stávajících rozhodnutí o registraci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravků Fiprex CAT 52,5 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro kočky, Fiprex S 75 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro psy, Fiprex M 150 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro psy, Fiprex L 300 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro psy a Fiprex XL 412,5 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro psy (viz příloha I)

1. Úvod

Přípravek Fiprex existuje v lékové formě roztoku pro nakapání na kůži a obsahuje léčivou látku fipronil (farmakoterapeutická skupina: ektoparazitika pro lokální použití). Existuje pět provedení, jedno pro kočky (52,5 mg) a čtyři pro psy různé velikosti (S, M, L, XL) odpovídající po řadě 75, 150, 300 a 412,5 mg. Koncentrace léčivé látky, fipronilu, je ve všech případech 75 mg/ml, liší se ale objem pipety pro podání jednotlivých dávek.

Provedení pro použití u psů je již registrováno v referenčním členském státě, České republice, od prosince 2011, přípravek pro kočky zde byl registrován později, v květnu 2012. Dotčeným členským státům byly předloženy žádosti o rozhodnutí o registraci s využitím postupu vzájemného uznávání. Právním základem této žádosti byl článek 13a směrnice 2001/82/ES, který zmiňuje dobře zavedené použití. Během postupu došlo k neshodě mezi referenčním členským státem a dotčeným členským státem, Irskem, ohledně dostatečnosti údajů předložených držitelem rozhodnutí o registraci na podporu účinnosti a bezpečnosti u cílových druhů zvířat. Namítající dotčené členské státy byly toho názoru, že registrace přípravku Fiprex může představovat potenciální závažné riziko pro zdraví zvířat, protože nebyla dostatečně prokázána bezpečnost a účinnost přípravku u cílových druhů zvířat. Záležitost byla následně předána výboru CVMP.

Výbor CVMP byl požádán, aby vydal své stanovisko ohledně obav vznesených namítajícím dotčeným členským státem a aby učinil závěr ohledně poměru přínosů a rizik přípravku Fiprex.

2. Posouzení předložených údajů

2.1. Bezpečnost cílových druhů zvířat

Na základě uznaného dobře zavedeného použití prokázaného držitelem rozhodnutí o registraci v rámci žádosti pomocí publikované literatury mohl výbor učinit závěr, že bezpečnost cílových druhů zvířat je dostatečně podpořena. I přes rozdíly v lékových formách a dávkách mezi přípravkem Fiprex a dalšími přípravky pro nakapání na kůži obsahujícími fipronil citovanými v publikované literatuře lze akceptovat názor, že tyto přípravky jsou obecně dobře snášeny a že mají širokou bezpečnostní rezervu. Údaje o bezpečnosti z období po uvedení přípravku na trh předložené držitelem rozhodnutí o registraci (týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti a údajů o objemu prodeje) nebylo možné vzít v úvahu, protože obsahovaly odkaz na přípravky, které nebyly předmětem tohoto přezkoumání.

2.2. Důkazy na podporu účinnosti

V souladu s právním základem žádosti, tj. dobře zavedeným použitím, citoval držitel rozhodnutí o registraci na podporu účinnosti přípravku publikovanou literaturu. Literatura citovaná držitelem rozhodnutí o registraci se vztahuje k přípravkům, které se kvantitativně odlišují s ohledem na léčivou látku a s ohledem na látky pomocné se liší jak kvalitativně, tak kvantitativně. Výbor CVMP je toho

názoru, že rozdíly mezi lékovými formami přípravků pro nakapání na kůži mohou ovlivnit účinnost, zejména z hlediska doby jejího trvání. Tyto rozdíly lze alespoň částečně přičíst účinku lékové formy na rychlost a/nebo rozsah kožní absorpce a distribuci fipronilu. Výbor CVMP je toho názoru, že držitel rozhodnutí o registraci dostatečně nezohlednil rozdíl mezi lékovými formami přípravků citovaných v publikované literatuře a lékovou formou přípravku Fiprex. Výbor CVMP proto dospěl k závěru, že profil účinnosti přípravku Fiprex nelze stanovit extrapolací z údajů z publikované literatury.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil vlastní klinické studie zkoumající účinnost přípravku Fiprex roztok pro nakapání na kůži – spot-on (dotčeného přípravku) a přípravku Fiprex sprej (kterého se tento postup netýká) proti blechám a klíšťatům u psů a koček. Pro účel tohoto postupu přezkoumání byly zprávy ze studií držitelem rozhodnutí o registraci významně přepracovány. Byly poskytnuty primární údaje v rámci samostatné dokumentace. Po přezkoumání těchto údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že provedení těchto studií nebylo dostatečně rozsáhlé a že výsledky nejsou dostatečně spolehlivé na to, aby údaje získané z vlastních studií držitele rozhodnutí o registraci bylo možné vzít v úvahu ohledně klinické účinnosti přípravku Fiprex roztok pro nakapání na kůži – spot-on.

Držitel rozhodnutí o registraci dále předložil studii pro porovnání fyzikálně-chemických vlastností řady různých přípravků pro nakapání na kůži obsahujících fipronil, včetně přípravku Fiprex a pilotního přípravku. Tato studie zahrnovala základní testy pro hodnocení charakteristik, jako jsou doba zasychání nebo povrchové rozptřeni různých přípravků, prováděné *in vitro*. Držitel rozhodnutí o registraci dostatečně neodůvodnil, proč by výsledky této studie měly být zvláště významné při definování farmakologických vlastností, a tedy klinické účinnosti, přípravku Fiprex ve vztahu k jiným roztokům pro nakapání na kůži obsahujícím fipronil. Následkem toho výbor CVMP nemůže učinit závěr, že by zjištění držitele rozhodnutí o registraci pocházející z *in vitro* výzkumu mohla být aplikována na situaci *in vivo* nebo na očekávanou účinnost přípravků.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Přípravek Fiprex roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro psy a kočky obsahuje fipronil. Žádost byla předložena pro postup vzájemného uznávání s použitím právního základu dobře zavedeného použití (článek 13a směrnice 2001/82/ES).

Přímý terapeutický přínos

Přípravek Fipronil je ektoparazitikum, které lze v závislosti na schváleném přípravku použít k prevenci a léčbě infestace blechami u psů a koček, v rámci léčebné strategie ke kontrole alergické dermatitidy vyvolané blechami a také ke kontrole infestace vešmi. V závislosti na schváleném přípravku se může přípravek Fipronil používat také k léčbě a prevenci infestace klíšťaty u psů. Blechy jsou obligátní parazité, kteří jsou chovanými kočkami a psy často zavlčeni do domácností. Klíšťata jsou obligátní parazité, kteří přenášejí na zvířata i na člověka nemoci, např. lymeskou borreliózu. Přípravky pro nakapání na kůži obsahující fipronil představují uživatelsky přívětivý prostředek umožňující cíleně působit proti infestaci blechami i klíšťaty u výše zmíněných domestikovaných druhů zvířat i proti následným komplikacím, které mohou tyto parazité způsobit jak svým hostitelům, tak majitelům chovaných zvířat.

I když je účinnost fipronilu dobře zdokumentována, držitel rozhodnutí o registraci nedokázal upřesnit tvrzení týkající se účinnosti lékových forem přípravku vzhledem ke kvantitativním a kvalitativním rozdílům oproti těmto přípravkům citovaným v literatuře. Výbor CVMP je toho názoru, že rozdíly v lékových formách mezi přípravky pro nakapání na kůži mohou ovlivnit účinnost, což se odráží i v řadě individualizovaných tvrzení týkajících se okamžité a přetrvávající účinnosti u jiných schválených přípravků pro nakapání na kůži. Jelikož ve vlastních klinických studiích držitele rozhodnutí o registraci

prováděných u přípravku Fiprex byly konstatovány významné nedostatky, nebyly tyto údaje považovány za spolehlivé. Nebylo proto možné stanovit profil účinnosti lékové formy přípravku Fiprex roztok pro nakapání na kůži – spot-on.

Vyhodnocení rizik

Kvalita a bezpečnost (kromě bezpečnosti cílových druhů zvířat) přípravku Fiprex nebyly v rámci tohoto postupu přezkoumání posuzovány.

Na základě uznaného dobře zavedeného použití prokázaného držitelem rozhodnutí o registraci v rámci žádosti pomocí publikované literatury mohl výbor učinit závěr, že bezpečnost cílových druhů zvířat je dostatečně podpořena i přes rozdíly v lékových formách mezi zkoumaným přípravkem a přípravky, na které odkazuje publikovaná literatura.

Hodnocení poměru přínosů a rizik

Poměr přínosů a rizik přípravku Fiprex tak zůstává nadále nejednoznačný, jelikož chybějí dostatečné údaje odůvodňující navrhované indikace.

Závěr

Ačkoliv výbor CVMP uznal, že přípravek Fiprex nepředstavuje s ohledem na bezpečnost cílových druhů zvířat riziko, na základě veškerých předložených údajů dospěl k závěru, že údaje předložené pro přípravek Fiprex dostatečně neodůvodňují navrhované indikace a že poměr přínosů a rizik není v současnosti příznivý.

4. Postup přezkoumání

Odůvodnění držitele rozhodnutí o registraci, pokud jde o přezkoumání stanoviska výboru CVMP ze dne 11. prosince 2013, se zaměřilo na faktory, které je nutné vzít v úvahu pro stanovení „dobře zavedeného veterinárního léčebného použití složek veterinárních léčivých přípravků“, zejména dle nadpisů v hlavě III přílohy I směrnice 2001/82/ES (směrnice 2009/9/ES).

Držitel rozhodnutí o registraci konstatoval, že byla splněna všechna nezbytná kritéria podle článku 13a směrnice 2001/82/ES (dobře zavedené použití). Pro pokrytí veškerých aspektů hodnocení bezpečnosti a/nebo účinnosti přípravku v navrhované indikaci u cílových druhů zvířat s použitím navrhované cesty podání a dávkovacího režimu byly poskytnuty i bibliografické údaje.

Předložené publikované zprávy podle držitele rozhodnutí o registraci poskytovaly dostatečnou jistotu ohledně bezpečnosti a účinnosti různých přípravků pro nakapání na kůži obsahujících fipronil v tom smyslu, že žádné kvantitativní rozdíly v obsahu léčivé látky ani kvantitativní/kvalitativní rozdíly v obsahu pomocných látek mezi přípravky nevedou k různým výsledkům z pohledu bezpečnosti či účinnosti.

Držitel rozhodnutí o registraci nesouhlasil s předchozím závěrem výboru CVMP, že rozdíly v lékových formách mezi přípravkem Fiprex a dalšími přípravky obsahujícími fipronil by mohly ovlivnit absorpci, rychlost a rozsah distribuce a přetrvávání léčivé látky u cílových druhů zvířat. Z toho důvodu předložil držitel rozhodnutí o registraci porovnání rozdílů mezi lékovými formami u různých přípravků obsahujících fipronil a zdůraznil podobnost indikací. Hlavním argumentem, který držitel rozhodnutí o registraci předložil, bylo to, že insekticidní účinek je u psů i koček vysoký bez ohledu na lékovou formu; přípravky účinkují u psů až 8 týdnů a u koček až 5 týdnů. V případě klíšťat trval držitel rozhodnutí o registraci na tom, že údaje pro *Rhipicephalus spp.* umožňují stanovení 4týdenního období akaricidního účinku. Držitel rozhodnutí o registraci dále zdůraznil studie předložené pro různé generické přípravky, které ukazují, že každý přípravek má v porovnání s původním přípravkem na trhu v rámci EU přijatelnou účinnost bez ohledu na rozdíly v obsahu pomocných látek.

Držitel rozhodnutí o registraci se domníval, že výbor CVMP pochybil, když zamítl hodnocení předložených farmakovigilančních údajů týkajících se jiných registrovaných přípravků obsahujících fipronil vyráběných stejnou společností, která vyrábí přípravek Fiprex (tj. společností Vet-Agro). Držitel rozhodnutí o registraci poukázal na odstavec 3.5 hlavy III směrnice 2009/9/ES, v němž se uvádí, že: „Obzvláště důležité jsou poregistrační zkušenosti s jinými přípravky obsahujícími stejné složky. Na tuto otázku musí klást žadatelé zvláštní důraz.“

Závěry výboru CVMP po přezkoumání

Výbor CVMP zhodnotil podrobné zdůvodnění přezkoumání předložené společností Vet-Agro Trading Sp. z o.o. v souvislosti s právními požadavky na žádost na základě dobře zavedeného použití.

Výbor také potvrdil, že u lékových forem přípravku Fiprex pro nakapání na kůži – spot-on má léčivá látka fipronil řádově nižší toxicitu a neexistují u nich žádné specifické obavy týkající se bezpečnosti.

Ohledně klinické účinnosti publikovaná literatura ukazuje, že dokonce i malé rozdíly mezi lékovými formami mohou významně ovlivnit dobu trvání účinnosti přípravku. Doba trvání účinnosti u současně registrovaných přípravků pro nakapání na kůži obsahujících fipronil se pohybuje mezi 4–8 týdny, pokud jde o infestaci blechami, a 1–4 týdny, pokud jde o infestaci různými druhy klíšťat. Výbor CVMP neměl k dispozici žádné údaje pro učinění závěru ohledně odpovídající doby trvání účinnosti přípravku Fiprex. Dostupná publikovaná literatura navíc takový závěr neumožnila, protože přípravek Fiprex se od jiných registrovaných přípravků obsahujících fipronil kvalitativně i kvantitativně odlišuje.

Farmakovigilanční údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci nesplňovaly standard publikovaných recenzovaných údajů z období po uvedení přípravku na trh, tj. kontrolovaných studií nebo epidemiologických studií, jak požadují právní předpisy, a v rámci tohoto hodnocení proto nemohly být brány v úvahu.

Po přezkoumání dokumentace předložené držitelem rozhodnutí o registraci dospěl výbor CVMP k závěru, že neexistuje dostatečné vědecké odůvodnění pro revizi jeho závěrů ze dne 11. prosince 2013 a že celkový poměr přínosů a rizik pro spektrum lékových forem přípravku Fiprex pro nakapání na kůži – spot-on je nepříznivý.

Zdůvodnění zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci a pozastavení stávajících rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CVMP byl toho názoru, že údaje předložené na podporu této žádosti dostatečně podporují bezpečnost lékových forem přípravku Fiprex pro nakapání na kůži – spot-on pro cílové druhy zvířat,
- výbor CVMP byl toho názoru, že předložené údaje nepostačují pro učinění závěru o účinnosti přípravku Fiprex, zejména s ohledem na dobu trvání účinnosti,
- výbor CVMP byl toho názoru, že na základě údajů předložených na podporu této žádosti není pro tento přípravek možné stanovit příznivý poměr přínosů a rizik,

výbor CVMP proto doporučil zamítnout udělení rozhodnutí o registraci pro přípravek Fiprex CAT 52,5 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro kočky, přípravek Fiprex S 75 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro psy, přípravek Fiprex M 150 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro psy, přípravek Fiprex L 300 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro psy, přípravek Fiprex XL 412,5 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro psy a pozastavit stávající rozhodnutí o registraci (viz příloha I).

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou popsány v příloze III.

Příloha III

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Příslušné vnitrostátní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, aby držitel rozhodnutí o registraci splnil tyto podmínky:

- v souladu s požadavky právních předpisů a s ohledem na příslušné pokyny výboru CVMP je nutné předložit příslušné údaje o účinnosti na podporu požadovaných indikací přípravku Fiprex CAT 52,5 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro kočky, přípravku Fiprex S 75 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro psy, přípravku Fiprex M 150 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro psy, přípravku Fiprex L 300 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro psy a přípravku Fiprex XL 412,5 mg roztok pro nakapání na kůži – spot-on pro psy.