

## **Liite I**

**Luettelo eläinlääkevalmisteen nimistä, lääke muodosta, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreitistä ja myyntiluvan haltijasta jäsenvaltioissa**

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde- eläin- lajit
Itävalta <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex CAT 52,5 mg Lösung zum Auftropfen für Katzen	Fipronil	52,5 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Kissa
Itävalta <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex S 75 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	75 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira
Itävalta <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex M 150 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	150 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira
Itävalta <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex L 300 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	300 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira
Itävalta <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex XL 412,5 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	412,5 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira
Belgia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52,5 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Kissa
Belgia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poland	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira
Belgia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira

<sup>1</sup> Myyntilupa myönnetty.

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Belgia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex L 300 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Paikallisvaleluliuos	Paikallisvalelu	Koira
Belgia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412,5 mg	Paikallisvaleluliuos	Paikallisvalelu	Koira
Tšekki <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex CAT 52,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro kočky	Fipronil	52,5 mg	Paikallisvaleluliuos	Paikallisvalelu	Kissa
Tšekki <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex S 75 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	75 mg	Paikallisvaleluliuos	Paikallisvalelu	Koira
Tšekki <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex M 150 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	150 mg	Paikallisvaleluliuos	Paikallisvalelu	Koira
Tšekki <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex L 300 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	300 mg	Paikallisvaleluliuos	Paikallisvalelu	Koira
Tšekki <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex XL 412,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	412,5 mg	Paikallisvaleluliuos	Paikallisvalelu	Koira
Tanska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on løsning for katte	Fipronil	52,5 mg	Paikallisvaleluliuos	Paikallisvalelu	Kissa
Tanska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex S 75 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	75 mg	Paikallisvaleluliuos	Paikallisvalelu	Koira

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Tanska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex M 150 mg spot-on lösning for hunde	Fipronil	150 mg	Paikallisvaledu-liuos	Paikallisvaledu	Koira
Tanska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex L 300 mg spot-on lösning for hunde	Fipronil	300 mg	Paikallisvaledu-liuos	Paikallisvaledu	Koira
Tanska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex XL 412,5 mg spot-on lösning for hunde	Fipronil	412,5 mg	Paikallisvaledu-liuos	Paikallisvaledu	Koira
Kreikka	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex CAT 52,5 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για γάτες	Fipronil	52,5 mg	Paikallisvaledu-liuos	Paikallisvaledu	Kissa
Kreikka	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex S 75 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	75 mg	Paikallisvaledu-liuos	Paikallisvaledu	Koira
Kreikka	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex M 150 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	150 mg	Paikallisvaledu-liuos	Paikallisvaledu	Koira
Kreikka	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex L 300 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	300 mg	Paikallisvaledu-liuos	Paikallisvaledu	Koira
Kreikka	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex XL 412,50 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	412,5 mg	Paikallisvaledu-liuos	Paikallisvaledu	Koira
Irlanti	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52,5 mg	Paikallisvaledu-liuos	Paikallisvaledu	Kissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Irlanti	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira
Irlanti	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex M 150 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira
Irlanti	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex L 300 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira
Irlanti	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex XL 412.5 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	412,5 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira
Italia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex CAT 52,5 mg soluzione spot-on per gatti	Fipronil	52,5 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Kissa
Italia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex S 75 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	75 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira
Italia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex M 150 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	150 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira
Italia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex L 300 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	300 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira
Italia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex XL 412,5 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	412,5 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Alankomaat <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52,5 mg	Paikallisvalelu- liuos	Paikallisvalelu	Kissa
Alankomaat <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Paikallisvalelu- liuos	Paikallisvalelu	Koira
Alankomaat <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Paikallisvalelu- liuos	Paikallisvalelu	Koira
Alankomaat <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex L 300 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Paikallisvalelu- liuos	Paikallisvalelu	Koira
Alankomaat <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412,5 mg	Paikallisvalelu- liuos	Paikallisvalelu	Koira
Espanja <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex GATOS 52,5 mg solución spot-on para gatos	Fipronil	52,5 mg	Paikallisvalelu- liuos	Paikallisvalelu	Kissa
Espanja <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex75 mg solución spot-on para perros pequeños	Fipronil	75 mg	Paikallisvalelu- liuos	Paikallisvalelu	Koira
Espanja <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex 150 mg solución spot-on para perros medianos	Fipronil	150 mg	Paikallisvalelu- liuos	Paikallisvalelu	Koira

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija/haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Kohde-eläinlajit
Espanja <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex 300 mg solucióń spot-on para perros grandes	Fipronil	300 mg	Paikallisvalelu-liuos	Paikallisvalelu	Koira
Espanja <sup>1</sup>	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex 412,5 mg solucióń spot-on para perros muy grandes	Fipronil	412,5 mg	Paikallisvalelu-liuos	Paikallisvalelu	Koira
Slovakia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex CAT 52,5 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu mačiek	Fipronil	52,5 mg	Paikallisvalelu-liuos	Paikallisvalelu	Kissa
Slovakia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex S 75 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psov	Fipronil	75 mg	Paikallisvalelu-liuos	Paikallisvalelu	Koira
Slovakia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex M 150 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psov	Fipronil	150 mg	Paikallisvalelu-liuos	Paikallisvalelu	Koira
Slovakia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex L 300 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psov	Fipronil	300 mg	Paikallisvalelu-liuos	Paikallisvalelu	Koira
Slovakia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex XL 412,5 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psov	Fipronil	412,5 mg	Paikallisvalelu-liuos	Paikallisvalelu	Koira
Yhdistynyt kuningaskunta	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52,5 mg	Paikallisvalelu-liuos	Paikallisvalelu	Kissa
Yhdistynyt kuningaskunta	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Paikallisvalelu-liuos	Paikallisvalelu	Koira

<b>Jäsenvaltio EU/ETA</b>	<b>Myyntiluvan hakija/haltija</b>	<b>Nimi</b>	<b>INN</b>	<b>Vahvuus</b>	<b>Lääkemuoto</b>	<b>Antoreitti</b>	<b>Kohde- eläin- lajit</b>
Yhdistynyt kuningaskunta	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex M 150 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira
Yhdistynyt kuningaskunta	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex L 300 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira
Yhdistynyt kuningaskunta	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Puola	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412,5 mg	Paikallisvaledu- liuos	Paikallisvaledu	Koira



## **Liite II**

### **Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan epäämiselle ja nykyisten myyntilupien peruuttamiselle**

# **Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee eläinlääkevalmisteita Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats, Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs, Fiprex M 150 mg spot-on solution for dogs, Fiprex L 300 mg spot-on solution for dogs ja Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs (katso liite I)**

## **1. Johdanto**

Fiprex on paikallisvaleyaluvalmiste, joka sisältää fiproniilia vaikuttavana aineena (farmakoterapeuttinen ryhmä: ulkoloisien häätöön tarkoitettu paikallisesti käytettävä lääke). Lääkevalmisteita on neljä, yksi kissoille (52,5 mg) ja neljä erikokoisille koirille (S, M, L, XL). Koirien valmisteiden vahvuudet ovat 75, 150, 300 ja 412,5 mg. Vaikuttavan aineen, fiproniilin, pitoisuus on aina 75 mg/ml, mutta kerta-annospipetin tilavuus vaihtelee.

Koirille tarkoitetut valmisteet on hyväksytty viitejäsenvaltiossa Tšekissä jo joulukuussa 2011. Kissojen valmiste hyväksyttiin siellä vähän myöhemmin, toukokuussa 2012. Asianosaisille jäsenvaltioille toimitettiin myyntilupahakemuksia vastavuoroisen tunnustamismenettelyn kautta. Hakemuksen oikeusperusta oli direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan a kohta eli vakiintunut käyttö. Menettelyn aikana viitejäsenvaltio ja yksi asianosainen jäsenvaltio, Irlanti, olivat erimielisiä siitä, oliko myyntiluvan haltija toimittanut riittävästi lääkkeen tehoa ja kohde-eläinten turvallisuutta tukevia tietoja. Asianosaiset jäsenvaltiot katsoivat, että myyntiluvan myöntämisestä Fiprexille voi aiheutua mahdollinen vakava riski eläinten terveydelle, koska kohde-eläinten turvallisuutta ja valmisteen tehoa ei ollut osoitettu riittävästi. Tämän vuoksi asia siirrettiin eläinlääkekomitean käsittelyyn.

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin antamaan lausunto hyväksymistä vastustavien asianosaisten jäsenvaltioiden ilmaisemista huolenaiheista ja arvioimaan Fiprexin hyöty-riskisuhde.

## **2. Toimitettujen tietojen arviointi**

### **2.1. Kohde-eläinlajien turvallisuus**

Myyntiluvan haltija perusteli vakiintunutta käyttöä viittaamalla hakemuksessaan julkaistuun kirjallisuuteen. Tämän perusteella komitea katsoi, että kohde-eläinlajien turvallisuutta tukevia tietoja oli riittävästi. Vaikka Fiprexin ja muiden kirjallisuudessa mainittujen fiproniilia sisältävien paikallisvaleyaluvalmisteiden koostumuksessa ja annoksessa on eroja, nämä valmisteet ovat yleensä ottaen hyvin siedettyjä, ja niiden turvallisuusmarginaali on laaja. Myyntiluvan haltijan toimittamia markkinoille tulon jälkeisiä turvallisuuteen liittyviä tietoja (jotka liittyivät määräaikaisiin turvallisuuskatsauksiin ja myyntimäärätietoihin) ei voitu arvioida, koska näissä tiedoissa oli viittauksia valmisteisiin, jotka eivät kuulu tämän lausuntomenettelyn laajuuteen.

### **2.2. Tehoa tukeva näyttö**

Hakemuksen oikeusperustaa (vakiintunutta käyttöä) koskevien vaatimusten mukaisesti myyntiluvan haltija on viitannut julkaistuun kirjallisuuteen valmisteen tehon tukemiseksi. Kirjallisuus, johon myyntiluvan haltija viittaa hakemuksessaan, liittyy valmisteisiin, jotka ovat määrällisesti erilaisia vaikuttavan aineen osalta ja sekä laadullisesti että määrällisesti erilaisia apuaineiden osalta. Eläinlääkekomitea katsoo, että paikallisvaleyaluvalmisteiden koostumuksessa olevat erot voivat vaikuttaa tehoon etenkin sen keston kannalta. Nämä erot voivat ainakin osittain liittyä koostumuksen vaikutukseen, joka kohdistuu ihon kautta imeytymisnopeuteen ja/tai -määrään ja fiproniilin

jakautumiseen. Eläinlääkekomitea toteaa, että myyntiluvan haltija ei ole vertaillut julkaistussa kirjallisuudessa tarkoitettujen valmisteiden koostumuksen ja Fiprexin koostumuksen eroja riittävästi. Siksi eläinlääkekomitea katsoo, ettei Fiprexin tehoprofiilia ole mahdollista määrittää julkaistusta kirjallisuudesta peräisin olevia tietoja ekstrapoloimalla.

Myyntiluvan haltija esitteli kaupallisia kliinisiä tutkimuksia, joissa tutkittiin Fiprex spot-on -valmisteen (käsiteltävänä oleva valmiste) ja Fiprex spray -valmisteen (ei sisälly tähän menettelyyn) tehoa koirien ja kissojen kirppu- ja punkkitartuntoja vastaan. Myyntiluvan haltija oli muokannut tutkimusraportteja huomattavasti arviointia varten tämän lausunnoton menettelyn aikana. Raakatiedot toimitettiin saataville erillisenä dokumentaationa. Näiden tietojen arvioinnin perusteella eläinlääkekomitea päätti, ettei näitä tutkimuksia ollut toteutettu asianmukaisesti ja etteivät tulokset olleet tarpeeksi luotettavia, jotta myyntiluvan haltijan kaupalliset tiedot olisi voitu ottaa huomioon Fiprex spot-on -valmisteen kliinisen tehon arvioinnissa.

Lisäksi myyntiluvan haltija esitteli tutkimuksen, jossa verrattiin useiden erilaisten fiproniilia sisältävien paikallisvaleduvalmisteiden fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia, Fiprex ja alkuperäisvalmiste mukaan luettuina. Tämä tutkimus sisälsi peruskokeita, joilla arvioidaan ominaisuuksia, kuten kuivumisaikaa ja eri valmisteiden pintajakautumista *in vitro*. Myyntiluvan haltija ei perustellut riittävästi, miksi tämän tutkimuksen tulos oli erityisen oleellinen farmakologisten ominaisuuksien määrittämisessä, joten myöskään Fiprexin kliinistä tehoa muihin fiproniilia sisältäviin paikallisvaleduvalmisteisiin verrattuna ei perusteltu riittävästi. Näin ollen eläinlääkekomitea ei voinut päätellä, että myyntiluvan haltijan *in vitro* -tutkimusten löydöksiä voidaan soveltaa *in vivo* -tilanteeseen tai valmisteiden oletettuun tehoon.

### 3. Hyötyjen ja riskien arviointi

#### **Johdanto**

Koirille ja kissoille tarkoitettut Fiprex-paikallisvaleduliuokset sisältävät fiproniilia. Hakemus toimitettiin vastavuoroiseen tunnustamismenettelyyn, ja oikeusperustana oli vakiintunut käyttö (direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan a kohta).

#### **Suorat hoidolliset hyödyt**

Fiproniili on ulkoloisia tappava aine, jota voidaan käyttää koirien ja kissojen kirpputartuntojen ehkäisyyn, kirppuallergiasta aiheutuvan dermatiitin hoitoon osana muuta hoito-ohjelmaa ja myös kiillästartuntojen hoitoon sen mukaan, mistä valmisteesta on kyse. Hyväksytyin valmisteen mukaan fiproniilia voidaan käyttää myös koirien punkkitartuntojen hoitoon ja ehkäisyyn. Kirput ovat obligaatteja parasiitteja, joita kulkeutuu yleisesti koteihin lemmikkikissojen ja -koirien mukana. Punkit ovat obligaatteja parasiitteja, jotka levittävät eläinten ja ihmisten sairauksia (esimerkiksi Lymen tauti). Fiproniilia sisältävillä paikallisvaleduvalmisteilla voidaan hoitaa edellä mainittujen isäntäeläinlajien kirppu- ja punkkitartuntoja helposti, kuten myös niitä komplikaatioita, joita nämä parasiitit voivat aiheuttaa sekä isäntäeläimille että lemmikkien omistajille.

Vaikka fiproniilin teho on dokumentoitu hyvin, myyntiluvan haltija ei ole voinut perustella valmisteensa tehoa koskevia väitteitään, koska valmisteen ja kirjallisuudessa käsiteltyjen valmisteiden välillä on määrällisiä ja laadullisia eroja. Eläinlääkekomitea katsoo, että paikallisvaleduvalmisteiden koostumuksessa olevat erot voivat vaikuttaa tehoon, mikä näkyy myös muiden hyväksytyjen paikallisvaleduvalmisteiden välitöntä ja pysyvää tehoa koskevien muokattujen väitteiden kirjossa. Koska Fiprexillä tehdyissä kaupallisissa kliinisissä tutkimuksissa todettiin merkittäviä puutteita, niistä saatuja tietoja ei pidetty luotettavina. Näin ollen Fiprex spot-on -valmisteen koostumuksen tehoprofiilia ei ole voitu määrittää.

### **Riskien arviointi**

Fiprexin laatua ja turvallisuutta (muun kuin kohde-eläinlajin turvallisuuden osalta) ei arvioitu tässä lausunntomenettelyssä.

Hakemuksessaan myyntiluvan haltija perusteli vakiintunutta käyttöä julkaistulla kirjallisuudella, minkä perusteella komitea saattoi päätellä, että kohde-eläinlajin turvallisuutta tukevia tietoja oli riittävästi siitä huolimatta, että ehdokasvalmisteen ja julkaistussa kirjallisuudessa käsiteltyjen valmisteiden koostumuksessa oli eroja.

### **Hyöty-riskisuhteen arviointi**

Fiprexin hyöty-riskisuhteesta ei voida tehdä päätelmiä, koska tietoja ehdotettujen käyttöaiheiden perustelemiseksi on liian vähän.

### **Johtopäätökset**

Vaikka eläinlääkekomitea totesi, ettei Fiprexistä aiheudu riskiä kohde-eläinlajien turvallisuudelle kaikkien esitettyjen tietojen perusteella, komitea kuitenkin katsoi, ettei Fiprexistä toimitetuilla tiedoilla voitu perustella ehdotettuja käyttöaiheita riittävästi ja ettei hyöty-riskisuhde ole tällä hetkellä suotuisa.

## **4. Uudelleen käsittelymenettely**

Myyntiluvan haltija toimitti perusteet eläinlääkekomitean 11. joulukuuta 2013 päivätyn lausunnon uudelleen käsittelylle. Perusteissa painotettiin seikkoja, jotka on otettava huomioon määrittäessä "eläinlääkkeiden sisältämien aineiden vakiintunutta lääkinnällistä käyttöä", pitkälti direktiivin 2001/82/EY (direktiivi 2009/9/EY) liitteessä I olevan III osaston mukaisia otsikoita noudattaen.

Myyntiluvan haltija totesi, että kaikki direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan a kohdan (vakiintunut käyttö) mukaiset tarvittavat kriteerit täyttyivät. Toimitetut bibliografiset tiedot kattavat kaikki valmisteen turvallisuuden ja/tai tehon arviointiin liittyvät näkökohdat ehdotettujen käyttöaiheiden ja kohde-eläinlajien osalta, kun käytetään ehdotettua antoreittiä ja annostusta.

Myyntiluvan haltijan mukaan toimitetut julkaistut raportit antoivat riittävästi vahvistusta fiproniilia sisältävien eri paikallisvalemisteiden turvallisuudesta ja tehosta, joten mahdolliset valmisteiden väliset määrälliset erot vaikuttavan aineen pitoisuudessa tai määrälliset/laadulliset erot apuaineiden pitoisuudessa eivät olisi johtaneet erilaisiin tuloksiin turvallisuudesta tai tehosta.

Myyntiluvan haltija oli eri mieltä eläinlääkekomitean edellisen lausunnon kanssa siitä, että koostumukselliset erot Fiprexin ja muiden fiproniilia sisältävien valmisteiden välillä vaikuttaisivat imeytymiseen sekä jakautumisnopeuteen ja -laajuuteen ja vaikuttavan aineen pysyvyyteen kohde-eläinlajeissa. Tämän vuoksi myyntiluvan haltija toimitti koostumuksellisia eroja koskevan vertailun fiproniilia sisältävistä eri valmisteista ja korosti valmisteiden samanlaisuutta niiden käyttöaiheissa. Keskeinen myyntiluvan haltijan esiin tuoma seikka oli se, että insektidinen vaikutus on suuri sekä koirilla että kissoilla koostumuksesta riippumatta ja että valmisteiden vaikutus kestää koirilla jopa kahdeksan viikkoa ja kissoilla viisi viikkoa. Punkkien osalta myyntiluvan haltija totesi, että *Rhipicephalus* spp:tä koskevien tietojen mukaan punkkeja tappava vaikutus kestää neljä viikkoa. Lisäksi myyntiluvan haltija viittasi erilaisten rinnakkaisvalmisteiden yhteydessä toimitettuihin tutkimuksiin, jotka osoittivat, että jokaisen valmisteen teho on hyväksyttävä, kun sitä verrataan EU:n markkinoilla olevaan alkuperäisvalmisteeseen, huolimatta siitä, että apuaineiden pitoisuudessa on eroja.

Myyntiluvan haltija katsoi, että eläinlääkekomitea on tehnyt virheen kieltäytyessään arvioimasta toimitettuja lääkevalvontatietoja, jotka liittyivät muihin hyväksytyihin fiproniilia sisältäviin valmisteisiin, joita valmistaa sama yhtiö kuin Fiprexiä (Vet-Agro). Myyntiluvan haltija korosti direktiivin

2009/9/EY III osaston 3.5 kohtaa, jossa sanotaan: "Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokemukset, jotka on saatu muilla samoja aineosia sisältävillä tuotteilla, ovat erityisen tärkeitä, ja hakijoiden on erityisesti korostettava tätä seikkaa."

### **Eläinlääkekomitean päätelmät uudelleen käsittelyn jälkeen**

Eläinlääkekomitea arvioi Vet-Agro Trading Sp. z o.o:n esittämät uudelleen käsittelyn yksityiskohtaiset perusteet, jotka liittyvät vakiintuneen käytön soveltamista koskeviin oikeudellisiin vaatimuksiin.

Komitea myös vahvisti, että vaikuttava aine, fiproniili, ei ole kovin myrkyllinen, eikä Fiprex spot-on -valmisteiden turvallisuuteen liity erityisiä huolenaiheita.

Kliinisen tehon osalta julkaistu kirjallisuus osoittaa, että jo pienet erot koostumuksessa voivat vaikuttaa valmisteen tehon kestoon huomattavasti. Nykyisin hyväksytyjen fiproniilia sisältävien paikallisvalemestien tehon kesto vaihtelee neljästä kahdeksaan viikkoon kirppujen osalta ja yhdestä neljään viikkoon eri punkkilajien osalta. Eläinlääkekomitean käytettävissä ei ollut tietoja, joiden perusteella se olisi voinut tehdä päätelmiä siitä, kestäkö Fiprexin teho riittävän kauan. Tästä ei voitu tehdä päätelmiä myöskään saatavilla olevan julkaistun kirjallisuuden perusteella, sillä Fiprex on laadullisesti ja määrällisesti erilainen kuin muut hyväksytyt fiproniilia sisältävät valmisteet.

Myyntiluvan haltijan toimittamat lääkevalvontatiedot eivät täyttäneet julkaistuille vertaisarvioituille myyntiluvan myöntämisen jälkeisille tiedoille lainsäädännössä asetettuja vaatimuksia (ts. niiden olisi pitänyt olla kontrolloituja tutkimuksia tai epidemiologisia tutkimuksia), eikä niitä voitu ottaa huomioon tässä arvioinnissa.

Arvioituaan myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation eläinlääkekomitea päätti, että tieteellisiä perusteita ei ollut riittävästi, jotta sillä olisi ollut syytä tarkistaa 11. joulukuuta 2013 tekemänsä päätelmät, ja että Fiprex spot-on -valmisteiden hyöty-riskisuhde on kaiken kaikkiaan kielteinen.

## **Perusteet myyntilupien epämiselle ja nykyisten myyntilupien peruuttamiselle**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Eläinlääkekomitea katsoi, että tämän hakemuksen tueksi toimitetut tiedot ovat riittäviä tukemaan Fiprex spot-on -valmisteiden turvallisuutta kohde-eläinlajeilla.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että toimitettuja tietoja on liian vähän päätelmien tekemiseksi Fiprexin tehosta etenkin tehon keston osalta.
- Tämän hakemuksen tueksi toimitettujen tietojen perusteella eläinlääkekomitea katsoi, ettei tälle valmisteelle ollut mahdollista määrittää suotuisaa hyöty-riskisuhdetta.

Näin ollen eläinlääkekomitea suositteli, että valmisteille Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats, Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs, Fiprex M 150 mg spot-on solution for dogs, Fiprex L 300 mg spot-on solution for dogs ja Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs ei myönnetä myyntilupaa ja että nykyiset myyntiluvat peruutetaan (katso liite I).

Myyntilupien peruuttamisen kumoamisen ehto on esitetty liitteessä III.

## Liite III

### Myyntilupien peruutuksen kumoamisen ehdot

Viitejäsenvaltion koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavan ehdon:

- Valmisteiden Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats, Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs, Fiprex M 150 mg spot-on solution for dogs, Fiprex L 300 mg spot-on solution for dogs ja Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs haettujen käyttöaiheiden tukemiseksi on toimitettava riittävästi tietoa niiden tehosta lainsäädäntöön liittyvien vaatimusten ja eläinlääkekomitean asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti.