

Dodatak I

Popis naziv, farmaceutski oblik, jačina veterinarsko medicinskog proizvoda, životinjske vrste, put primjene, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u državama članicama

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva/Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene	Životinjske vrste
Austrija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg Lösung zum Auftropfen für Katzen	Fipronil	52.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Mačke
Austrija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	75 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Austrija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	150 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Austrija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	300 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Austrija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,5 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	412.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Belgija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Mačke
Belgija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Belgija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi

¹ Izdano odobrenja za stavljanje VMP-a u promet

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva/Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene	Životinjske vrste
Belgija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Belgija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Češka Republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro kočky	Fipronil	52.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Mačke
Češka Republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	75 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Češka Republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	150 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Češka Republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	300 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Češka Republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	412.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Danska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on løsning for katte	Fipronil	52.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Mačke

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva/Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene	Životinjske vrste
Danska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg spot-on l�sning for hunde	Fipronil	75 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Danska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg spot-on l�sning for hunde	Fipronil	150 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Danska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg spot-on l�sning for hunde	Fipronil	300 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Danska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,5 mg spot-on l�sning for hunde	Fipronil	412.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Grčka	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για γάτες	Fipronil	52.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Mačke
Grčka	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	75 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Grčka	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	150 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Grčka	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	300 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva/Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene	Životinjske vrste
Grčka	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,50 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	412.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Irska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Mačke
Irska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Irska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Irska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Irska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Italija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg soluzione spot-on per gatti	Fipronil	52.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Mačke
Italija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	75 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva/Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene	Životinjske vrste
Italija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	150 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Italija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	300 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Italija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,5 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	412.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Nizozemska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Mačke
Nizozemska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Nizozemska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Nizozemska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Nizozemska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva/Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene	Životinjske vrste
Španjolska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex GATOS 52,5 mg soluci3n spot-on para gatos	Fipronil	52.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Mačke
Španjolska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex75 mg soluci3n spot-on para perros pequeños	Fipronil	75 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Španjolska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex 150 mg soluci3n spot-on para perros medianos	Fipronil	150 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Španjolska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex 300 mg soluci3n spot-on para perros grandes	Fipronil	300 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Španjolska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex 412,5 mg soluci3n spot-on para perros muy grandes	Fipronil	412.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Slovačka Republika	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu mačiek	Fipronil	52.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Mačke
Slovačka Republika	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	75 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Slovačka Republika	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	150 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi

Država članica EU/EEA	Podnositelj zahtjeva/Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene	Životinjske vrste
Slovačka Republika	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	300 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Slovačka Republika	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,5 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	412.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Ujedinjeno Kraljevstvo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Mačke
Ujedinjeno Kraljevstvo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Ujedinjeno Kraljevstvo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Ujedinjeno Kraljevstvo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi
Ujedinjeno Kraljevstvo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412.5 mg	Otopina za nakapavanje	Nakapavanje	Psi

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za odbijanje odobrenja za stavljanje VMP-a u promet i suspenziju postojećih odobrenja za stavljanje VMP-a u promet

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene Fiprex CAT 52.5 mg otopine za nakapavanje za mačke, Fiprex S 75 mg otopine za nakapavanje za pse, Fiprex M 150 mg otopine za nakapavanje za pse, Fiprex L 300 mg otopine za nakapavanje za pse i Fiprex XL 412.5 mg otopine za nakapavanje za pse (vidjeti Dodatak I)

1. Uvod

Fiprex je formulacija za nakapavanje koja sadrži fipronil kao djelatnu tvar (farmakoterapijska grupa: ektoparazitici za topikalnu primjenu). VMP se pojavljuje u pet oblika; jedan za mačke (52.5 mg) i četiri za različite vrste pasa (S, M, L, XL) u odgovarajućim jačinama od 75, 150, 300 i 412.5 mg. U svakom slučaju, koncentracija djelatne tvari, fipronila, je 75 mg/ml, no razlikuje se volumen pipete za jednu dozu.

Prezentacije za primjenu u pasa već su odobrene u referentnoj državi članici, Češkoj Republici, od prosinca 2011. godine, a VMP za mačke odobren je u istoj državi članici tek u svibnju 2012. godine. Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dostavljeni su državama članicama sudionicama u postupku primjenom zajedničkog postupka priznavanja. Pravna osnova za podnošenje zahtjeva je članak 13a Direktive 2001/82/EZ, odnosno navođenje provjerene uporabe. Tijekom postupka, došlo je do neslaganja između referentne države članice i države članice sudionice u postupku, Irske, u vezi s primjerenošću podataka dostavljenih od strane nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet (nositelja odobrenja) u prilog djelotvornosti i sigurne primjene u ciljnih životinja. Države članice sudionice u postupku smatrale su da odobrenje za Fiprex može predstavljati potencijalan ozbiljan rizik za zdravlje životinja budući da sigurna primjena u ciljnih životinja i djelotvornost VMP-a nisu dokazani u dostatnoj mjeri. Stoga je predmet upućen CVMP-u.

Od CVMP-a je zatraženo mišljenje o pitanjima koje je iznijela država članica sudionica u postupku te donošenje zaključka o omjeru koristi i rizika za VMP Fiprex.

2. Ocjena dostavljenih podataka

2.1. Sigurna primjena u ciljnih životinja

Na temelju prihvaćene provjerene primjene potkrijepljene dokumentacijom od strane nositelja odobrenja putem javno dostupne literature u sklopu njihovog zahtjeva, Povjerenstvo je zaključilo da je sigurna primjena u ciljnih životinja podržana na primjeren način. Usprkos razlikama u formulaciji i dozi između VMP-a Fiprex i ostalih VMP-ova za nakapavanje koji sadrže fipronil, a navedeni su u objavljenoj literaturi, prihvaćeno je da se ovakvi proizvodi načelno dobro podnose te da imaju široki spektar sigurne primjene. Podaci o sigurnoj primjeni nakon izdavanja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet dostavljeni od strane nositelja odobrenja (povezani s periodičkim izvješćima o obavljanju sigurne primjene i podacima o volumenu prodaje) budući da su ovi podaci uključivali referencu na VMP-ove koji nisu bili uključeni u predmet ovog postupka upućivanja.

2.2. Dokaz u prilog djelotvornosti

U skladu s pravnim temeljem za primjenu, odnosno provjerenu uporabu, nositelj odobrenja citirao je objavljenu literaturu u prilog djelotvornosti proizvoda. Literatura koju je nositelj odobrenja citirao povezana je s proizvodima koji se kvantitativno razlikuju od predmetnog proizvoda u smislu djelatne tvari, te kvalitativno i kvantitativno u smislu pomoćnih tvari. CVMP smatra da razlike u formulaciji

među VMP-ovima za nakapavanje mogu utjecati na djelotvornost, pogotovo u smislu trajanja djelotvornosti. Ove se razlike mogu barem djelomično pripisati djelovanju formulacije na brzinu i/ili količinu apsorpcije i distribucije fipronila preko kože. CVMP je mišljenja da nositelj odobrenja nije u dostajnoj mjeri premostio razlike između formulacija proizvoda citiranih u objavljenoj literaturi i formulacije VMP-a Fiprex. Stoga, CVMP zaključuje da nije moguće utvrditi profil djelotvornosti VMP-a Fiprex ekstrapolacijom podataka iz objavljene literature.

Nositelj odobrenja dostavio je vlasnička klinička ispitivanja koja su istražila djelotvornost Fiprex otopine za nakapavanje (predmetni proizvod) i Fiprex spreja (nije predmetom ovog postupka) protiv buha i krpelja u pasa i mačaka. Izvješća ispitivanja su u značajnoj mjeri prerađena od strane nositelja odobrenja za potrebe pregleda tijekom ovog postupka upućivanja. Neobrađeni podaci bili su dostupni u zasebnoj dokumentaciji. Po pregledu ovih podataka, CVMP je zaključio da provođenje ispitivanja nije bilo dovoljno robusno te da podaci nisu dovoljno pouzdani da bi se vlasnički podaci nositelja odobrenja uzeli u razmatranje s obzirom na kliničku djelotvornost Fiprex otopine za nakapavanje.

Nositelj odobrenja naknadno je dostavio ispitivanje u kojem su uspoređena farmakokemijska svojstva niza različitih VMP-ova za nakapavanje koji sadrže fipronil, uključujući Fiprex i pionirski VMP. Ovo je ispitivanje uključivalo osnovne testove za ocjenu karakteristika poput vremena sušenja i širenja po površini različitih proizvoda *in vitro*. Nositelj odobrenja nije u dostatnoj mjeri opravdao zašto je ishod ovog ispitivanja od posebnog značaja za definiranje farmakoloških svojstava, te stoga i kliničke učinkovitosti, VMP-a Fiprex u vezi s drugim otopinama za nakapavanje koje sadrže fipronil. Slijedom navedenog, CVMP ne može zaključiti da se nalazi *in vitro* ispitivanja nositelja odobrenja mogu primijeniti na *in vivo* situaciju ili na očekivanu djelotvornost proizvoda.

3. Ocjena omjera koristi i rizika

Uvod

Fiprex otopina za nakapavanje za pse i mačke sadrži fipronil. Dostavljen je zahtjev na postupak međusobnog priznavanja primjenom pravne osnove dobro utvrđene primjene (članak 13a Direktive 2001/82/EZ).

Izravna terapijska korist

Fipronil je ektoparazitik koji se, ovisno o odobrenom proizvodu, može koristiti za sprječavanje i tretiranje infestacija buhama u pasa i mačaka, za kontrolu alergijskog dermatitisa uzrokovanog ugrizima buha kao dio strategije liječenja i također za kontrolu infestacija grizućim ušima. Ovisno o odobrenom proizvodu, Fipronil se može koristiti za liječenje i sprječavanje infestacija krpeljima u pasa. Buhe su obavezni paraziti koje u domove najčešće donose kućni ljubimci mačke i psi. Krpelji su obavezni paraziti koji su vektori za bolesti životinja i ljudi, poput primjerice Lajmske bolesti. VMP-ovi za nakapavanje koji sadrže fipronil predstavljaju sredstva jednostavna za korištenje za ciljano suzbijanje infestacija buha i krpelja u prethodno spomenutih životinjskih vrsta, kao i posljedničke komplikacije koje ovi paraziti mogu uzrokovati svojim domaćinima i vlasnicima kućnih ljubimaca.

Iako je djelotvornost fipronila dobro dokumentirana, nositelji odobrenja nisu bili u stanju pročitati tvrdnje koje govore u prilog njihove formulacije zbog kvantitativnih i kvalitativnih razlika u odnosu na proizvode koji su citirani u literaturi proizvoda. CVMP je zaključio da razlike u formulaciji između proizvoda za nakapavanje mogu utjecati na djelotvornost, a to se odražava u rasponu prilagođenih tvrdnji vezano uz neposrednu i trajnu djelotvornost za druge odobrene proizvode za nakapavanje. Budući da su uočeni značajni nedostaci u vlasničkim kliničkim ispitivanjima provedenima sa VMP-om Fiprex, ovi se podaci ne mogu smatrati pouzdanima. Stoga nije moguće utvrditi profil djelotvornosti formulacije za Fiprex otopinu za nakapavanje.

Ocjena rizika

U ovom postupku upućivanja nisu ocjenjene kvaliteta i sigurna primjena (uz sigurnu primjenu u ciljnih životinja) VMP-a Fiprex.

Na temelju prihvaćene provjerene uporabe potkrijepljene dokumentacijom od strane nositelja odobrenja putem javne literature u sklopu njihovog zahtjeva, Povjerenstvo je zaključilo da je sigurna primjena u ciljnih životinja podržana na primjeren način usprkos razlikama u formulacijama između proizvoda kandidata i proizvoda navedenog u objavljenoj literaturi.

Procjena omjera koristi i rizika

U odsutnosti primjerenih podataka koji potvrđuju predložene indikacije nije donijet konačan zaključak o omjeru koristi i rizika za VMP Fiprex.

Zaključak

Iako je CVMP prihvatio da Fiprex ne predstavlja rizik u smislu sigurne primjene u ciljnih životinja na temelju cjelokupnih dostavljenih podataka, CVMP je zaključio da dostavljeni podaci za Fiprex ne mogu primjerenom opravdati predložene indikacije te da omjer koristi i rizika trenutno nije povoljan.

4. Postupak ponovnog ispitivanja

U svojim razlozima za ponovno ispitivanje mišljenja CVMP-a od dana 11. prosinca 2013. godine, nositelj odobrenja usredotočio se na faktore koji se moraju uzeti u obzir kako bi se utvrdila „provjerena veterinarsko medicinska uporaba komponenti veterinarsko medicinskih proizvoda“, u velikoj mjeri uz pridržavanje naslova sadržanih u Glavi III. Dodatka I uz Direktivu 2001/82/EC (Direktiva 2009/9/EZ).

Nositelj odobrenja je izjavio da su svi potrebni kriteriji ispunjeni u skladu sa čl. 13a Direktive 2001/82/EZ (provjerena uporaba). Dostavljeni su bibliografski podaci kako bi se pokrili svi aspekti ocjene sigurnosti i/ili djelotvornosti proizvoda za predloženu indikaciju u ciljnih vrsta primjenom predloženog puta primjene i režima doziranja.

Prema nositelju odobrenja, dostavljena objavljena izvješća omogućila su dovoljnu sigurnost u vezi sa sigurnom primjenom i djelotvornosti različitih proizvoda za nakapavanje koji sadrže fipronil, tako da bilo kakve kvantitativne razlike u sadržaju djelatne tvari ili kvantitativne/kvalitativne razlike u sadržaju pomoćne tvari među proizvodima neće rezultirati razlikama u ishodima sigurne primjene ili djelotvornosti.

Nositelj odobrenja nije se složio s prethodnim zaključkom CVMP-a da razlike u formulaciji između VMP-a Fiprex i drugih proizvoda koji sadrže fipronil mogu utjecati na apsorpciju, brzinu i razmjer distribucije te perzistenciju djelatne tvari na ciljne vrste. Tome u prilog, nositelj odobrenja dostavio je usporedbu s razlikama u formulacijama između različitih proizvoda koji sadrže fipronil i istaknuo je sličnosti u njihovim indikacijama. Glavna točka koju je istaknuo nositelj odobrenja bilo je snažno insekticidalno djelovanje kako u pasa tako i u mačaka, bez obzira na formulaciju; proizvodi su djelotvorni do 8 tjedana u pasa i do 5 tjedana u mačaka. U slučaju krpelja, nositelj odobrenja je potvrdio da podaci za *Rhipicephalus* spp. omogućavaju utvrđivanje razdoblja od 4 tjedna za akaricidno djelovanje. Nadalje, nositelj odobrenja istaknuo je ispitivanja dostavljena u ime različitih generičkih proizvoda, čime je dokazano da svaki proizvod ima prihvatljivu djelotvornost u usporedbi s izvornim proizvodom na EU tržištu, usprkos razlikama u sadržaju pomoćnih tvari.

Mišljenje je nositelja odobrenja da je CVMP pogriješio prilikom odbijanja ocjene dostavljenih podataka s područja farmakovigilancije povezanih s drugim odobrenim proizvodima koji sadrže fipronil proizvedenima od strane istoga društva koje proizvodi Fiprex (odnosno Vet-Agro). Nositelj odobrenja istaknuo je stavak 3.5. Glave III. Direktive 2009/9/EC u kojem se navodi da: „*Post-marketinsko*

iskustvo s ostalim proizvodima koji sadrže iste sastavnice posebno je važno, a podnositelj zahtjeva na to treba posvetiti posebnu pozornost."

Zaključak CVMP-a nakon ponovnog ispitivanja

CVMP je ocijenio detaljne razloge za ponovnu ocjenu koje je dostavila tvrtka Vet-Agro Trading Sp. z o.o. povezane s pravnim zahtjevima za provjerenu uporabu.

Povjerenstvo je također potvrdilo da djelatna tvar fipronil ima nisku razinu toksičnosti te da ne postoji posebna zabrinutost za sigurnu primjenu u smislu Fiprex formulacija za nakapavanje.

U vezi s kliničkom djelotvornošću, objavljena literatura pokazuje da čak i manje razlike u formulacijama mogu značajno utjecati na trajanje učinkovitosti proizvoda. Trajanje djelotvornosti proizvoda za trenutno odobrene proizvode za nakapavanje koji sadrže fipronil varira od 4 - 8 tjedana za buhe i 1 - 4 tjedana za različite vrste krpelja. CVMP nema dostupnih podataka za donošenje zaključaka o odgovarajućem trajanju djelotvornosti za Fiprex. Nadalje, dostupna objavljena literatura nije dozvolila donošenje takvog zaključka budući da se Fiprex kvalitativno i kvantitativno razlikuje od drugih odobrenih proizvoda koji sadrže fipronil.

Podaci s područja farmakovigilancije dostavljeni od strane nositelja odobrenja nisu udovoljili standardu objavljenih, post-marketinških podataka pregledanih od strane stručnjaka, odnosno kontroliranih ispitivanja ili epidemioloških ispitivanja, kako je propisano zakonodavstvom, te se stoga ne mogu razmatrati u okviru ove procjene.

Nakon pregleda dokumentacije koju je dostavio nositelj odobrenja, CVMP je zaključio da nema dovoljno znanstvenih temelja za reviziju zaključka donesenog 11. prosinca 2013. godine, te da je cjelokupan omjer koristi i rizika za cijeli raspon Fiprex formulacija za nakapavanje negativan.

Razlozi za odbijanje izdavanja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet i za suspenziju postojećih odobrenja za stavljanje VMP-a u promet

Budući da

- je CVMP zaključio da su podaci dostavljeni u prilog ove prijave primjereni za podržavanje sigurne primjene Fiprex formulacija za nakapavanje u ciljnih vrsta;
- je CVMP zaključio da podaci dostavljeni nisu dostani za donošenje zaključaka o djelotvornosti VMP-a Fiprex, posebice u smislu trajanja djelotvornosti;
- je CVMP zaključio, da na temelju podataka dostavljenih u prilog ove primjene nije moguće utvrditi pozitivan omjer koristi i rizika za ovaj proizvod.

Stoga, CVMP je preporučio odbijanje izdavanja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet za Fiprex CAT 52.5 mg otopinu za nakapavanje za mačke, Fiprex S 75 mg otopinu za nakapavanje za pse, Fiprex M 150 mg otopinu za nakapavanje za pse, Fiprex L 300 mg otopinu za nakapavanje za pse, Fiprex XL 412.5 mg otopinu za nakapavanje za pse i suspenziju postojećih odobrenja za stavljanje VMP-a na u promet (vidjeti Prilog I).

Uvjet za ukidanje suspenzije odobrenja za stavljanje VMP-a u promet naveden je u Dodatku III.

Dodatak III

Uvjet za ukidanje suspenzije za odobrenja za stavljanje VMP-a u promet

Nacionalna nadležna tijela, koordinirana referentom državom članicom, osigurat će ispunjenje sljedećeg uvjeta od strane nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet:

- primjereni podaci o djelotvornosti u skladu sa zahtjevima zakonodavstva i u vezi s relevantnim smjernicama CVMP-a, trebaju se dostaviti u prilog traženih indikacija za Fiprex CAT 52.5 mg otopinu za nakapavanje za mačke, Fiprex S 75 mg otopinu za nakapavanje za pse, Fiprex M 150 mg otopinu za nakapavanje za pse, Fiprex L 300 mg otopinu za nakapavanje za pse, Fiprex XL 412.5 mg otopinu za nakapavanje za pse.