

Aneks I

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy
weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunków zwierząt,
dróg podania, podmiotów odpowiedzialnych posiadających
pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach
członkowskich**

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Austria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex CAT 52,5 mg Lösung zum Auftropfen für Katzen	Fipronil	52.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Koty
Austria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex S 75 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	75 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Austria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex M 150 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	150 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Austria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex L 300 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	300 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Austria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex XL 412,5 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	412.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Belgia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Koty
Belgia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Belgia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy

¹ Przyznano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Belgia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex L 300 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Belgia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Czechy ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex CAT 52,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro kočky	Fipronil	52.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Koty
Czechy ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex S 75 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	75 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Czechy ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex M 150 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	150 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Czechy ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex L 300 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	300 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Czechy ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex XL 412,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	412.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Dania	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on løsning for katte	Fipronil	52.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Koty
Dania	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex S 75 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	75 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Dania	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex M 150 mg spot-on løsnng for hunde	Fipronil	150 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Dania	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex L 300 mg spot-on løsnng for hunde	Fipronil	300 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Dania	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex XL 412,5 mg spot-on løsnng for hunde	Fipronil	412.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Grecja	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex CAT 52,5 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για γάτες	Fipronil	52.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Koty
Grecja	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex S 75 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	75 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Grecja	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex M 150 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	150 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Grecja	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex L 300 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	300 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Grecja	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex XL 412,50 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	412.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Irlandia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Koty

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Irlandia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Irlandia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex M 150 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Irlandia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex L 300 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Irlandia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Włochy	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex CAT 52,5 mg soluzione spot-on per gatti	Fipronil	52.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Koty
Włochy	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex S 75 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	75 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Włochy	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex M 150 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	150 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Włochy	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex L 300 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	300 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Włochy	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex XL 412,5 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	412.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Niderlandy ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Koty
Niderlandy ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Niderlandy ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Niderlandy ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex L 300 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Niderlandy ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Hiszpania ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex GATOS 52,5 mg solución spot-on para gatos	Fipronil	52.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Koty
Hiszpania ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex 75 mg solución spot-on para perros pequeños	Fipronil	75 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Hiszpania ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex 150 mg solución spot-on para perros medianos	Fipronil	150 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Hiszpania ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex 300 mg solución spot-on para perros grandes	Fipronil	300 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Hiszpania ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex 412,5 mg solucióń spot-on para perros muy grandes	Fipronil	412.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Słowacja	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex CAT 52,5 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu mačiek	Fipronil	52.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Koty
Słowacja	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex S 75 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psov	Fipronil	75 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Słowacja	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex M 150 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psov	Fipronil	150 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Słowacja	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex L 300 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psov	Fipronil	300 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Słowacja	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex XL 412,5 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psov	Fipronil	412.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Zjednoczone Królestwo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Koty
Zjednoczone Królestwo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Zjednoczone Królestwo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex M 150 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Gatunki zwierząt
Zjednoczone Królestwo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex L 300 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy
Zjednoczone Królestwo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polska	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412.5 mg	Roztwór do nakrapiania	Nakrapianie	Psy

Aneks II

**Wnioski naukowe i podstawy do odmowy wydania
pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zawieszenia
obowiązujących pozwoleń**

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej roztworów do nakrapiania: Fiprex CAT 52,5 mg dla kotów, Fiprex S 75 mg dla psów, Fiprex M 150 mg dla psów, Fiprex L 300 mg dla psów oraz Fiprex XL 412,5 mg dla psów (patrz aneks I)

1. Wstęp

Produkt Fiprex to roztwór do nakrapiania zawierający substancję czynną fipronil (grupa farmakoterapeutyczna: środki ektopasożytoobójcze do stosowania powierzchniowego). Istnieje pięć preparatów tego produktu, jeden dla kotów (52,5 mg) i cztery dla psów o różnej wielkości (S, M, L, XL), zawierające odpowiednio 75, 150, 300 i 412,5 mg substancji czynnej. W każdym przypadku stężenie substancji czynnej, fipronilu, wynosi 75 mg/ml, ale objętość pojedynczej dawki w pipiecie jest różna.

Preparaty do stosowania u psów zostały zatwierdzone w referencyjnym państwie członkowskim, Republice Czeskiej, w grudniu 2011 r., a produkt dla kotów zatwierdzono tam nieco później, w maju 2012 r. Wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały przedłożone zainteresowanym państwom członkowskim w procedurze wzajemnego uznania. Podstawę prawną dla przedłożonego wniosku stanowi art. 13a dyrektywy 2001/82/WE dotyczący ugruntowanego stosowania. W trakcie procedury wystąpiła różnica zdań pomiędzy referencyjnym państwem członkowskim a zainteresowanym państwem członkowskim, Irlandią, w odniesieniu do zasadności danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla zwierząt docelowych. Sprzeciwiające się zainteresowane państwa członkowskie uznały, że zatwierdzenie produktu Fiprex może stanowić potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia zwierząt, ponieważ bezpieczeństwo dla zwierząt docelowych i skuteczność produktu nie zostały wykazane w sposób wystarczający. W związku z tym poddano tę kwestię arbitrażowi CVMP.

Zwrócono się do CVMP o opinię dotyczącą wątpliwości sformułowanych przez sprzeciwiające się państwo członkowskie oraz wyrażenie zdania na temat stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu Fiprex.

2. Ocena przedłożonych danych

2.1. Bezpieczeństwo dla zwierząt docelowych

Na podstawie przyjętego ugruntowanego stosowania, uzasadnionego przez podmiot odpowiedzialny w ramach wniosku za pomocą dostępnego piśmiennictwa, Komitet był w stanie stwierdzić, że bezpieczeństwo dla zwierząt docelowych zostało potwierdzone w wystarczającym stopniu. Pomimo istniejących różnic w składzie i dawce pomiędzy produktem Fiprex i innymi produktami do nakrapiania zawierającymi fipronil, wymienionymi w opublikowanym piśmiennictwie, przyjmuje się, że produkty te są zasadniczo dobrze tolerowane i mają szeroki margines bezpieczeństwa. Nie można było uznać przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny danych dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu (związanych z okresowymi raportami o bezpieczeństwie i danymi dotyczącymi wielkość sprzedaży), ponieważ odnosiły się one do produktów nieobjętych przedmiotową procedurą arbitrażową.

2.2. Dowody na poparcie skuteczności

Zgodnie z podstawą prawną dla przedłożonego wniosku, tj. ugruntowanym stosowaniem, podmiot odpowiedzialny zacytował opublikowane piśmiennictwo potwierdzające skuteczność produktu. Zacytowane przez podmiot odpowiedzialny piśmiennictwo dotyczy produktów różniących się ilościowo pod względem zawartości substancji czynnej oraz ilościowo i jakościowo pod względem zawartości substancji pomocniczych. CVMP uznał, że różnice w składzie pomiędzy produktami do nakrapiania mogą mieć wpływ na skuteczność, zwłaszcza w odniesieniu do czasu jej trwania. Różnice te mogą być przynajmniej częściowo przypisane wpływowi składu produktu na szybkość i/lub stopień wchłaniania przez skórę oraz dystrybucji fipronilu. CVMP jest zdania, że podmiot odpowiedzialny niewystarczająco powiązał różnice w składzie produktów zacytowanych w opublikowanym piśmiennictwie ze składem produktu Fiprex. Dlatego CVMP stwierdził, że nie jest możliwe ustalenie profilu skuteczności produktu Fiprex poprzez ekstrapolację danych z opublikowanego piśmiennictwa.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił własne badania kliniczne dotyczące skuteczności produktu Fiprex do nakrapiania (objętego niniejszą procedurą) oraz produktu Fiprex w aerozolu (nieobjętego niniejszą procedurą) przeciwko pchłom i kleszczom u psów i kotów. Na potrzeby ponownej oceny w ramach tej procedury arbitrażowej podmiot odpowiedzialny znacząco przebudował sprawozdania z badań. Dane nieprzetworzone zostały udostępnione jako oddzielna dokumentacja. Po dokonaniu przeglądu tych danych CVMP stwierdził, że sposób przeprowadzenia tych badań nie był niepodważalny, a wyniki nie były dostatecznie wiarygodne, aby dane te mogły być zastosowane w odniesieniu do skuteczności klinicznej produktu Fiprex do nakrapiania.

Dodatkowo podmiot odpowiedzialny przedstawił badanie mające na celu porównanie właściwości fizykochemicznych różnych produktów do nakrapiania zawierających fipronil, w tym produktu Fiprex i produktu „pionierskiego”. Badanie obejmowało podstawowe testy oceny właściwości produktów, w tym czasu wysychania i rozprzestrzeniania powierzchniowego *in vitro*. Podmiot odpowiedzialny nie uzasadnił w wystarczającym stopniu, dlaczego wyniki tego badania miałyby mieć szczególne znaczenie w określeniu właściwości farmakologicznych, a tym samym skuteczności klinicznej produktu Fiprex, w stosunku do innych produktów do nakrapiania zawierających fipronil. W związku z powyższym CVMP nie był w stanie stwierdzić, czy wyniki badań *in vitro* można przełożyć na warunki *in vivo* lub na oczekiwaną skuteczność produktów.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wstęp

Roztwory do nakrapiania Fiprex dla psów i kotów zawierają fipronil. Wniosek został przedłożony w ramach procedury wzajemnego uznania, z ugruntowanym stosowaniem jako podstawą prawną (art. 13a dyrektywy 2001/82/WE).

Bezpośrednia korzyść lecznicza

Produkt Fipronil jest środkiem ektopasożytoobójczym, który zależnie od zatwierdzonego produktu może być stosowany u psów i kotów w zapobieganiu infestacjom pchłami oraz w ich zwalczaniu, w ramach strategii leczenia alergicznego pchlego zapalenia skóry oraz w zwalczaniu infestacji wszami gryzącymi. W zależności od zatwierdzonego produktu fipronil może być również stosowany u psów w zwalczaniu infestacji kleszczami i zapobieganiu im. Pchły są pasożytami obligatoryjnymi często przynoszonymi do domów przez koty i psy. Kleszcze są pasożytami obligatoryjnymi przenoszącymi choroby, np. boreliozę, na zwierzęta i ludzi. Produkty do nakrapiania zawierające fipronil w sposób przyjazny dla użytkownika zwalczają infestacje pchłami i kleszczami u wyżej wymienionych gatunków zwierząt oraz powikłania, jakie mogą one powodować w organizmie gospodarza oraz właściciela zwierzęcia.

Choć skuteczność fipronilu została dobrze udokumentowana, podmiot odpowiedzialny nie był w stanie lepiej uzasadnić twierdzeń dotyczących skuteczności omawianego produktu z powodu ilościowych i jakościowych różnic w stosunku do innych produktów wymienionych w dokumentacji produktu. CVMP uznał, że różnice w składzie pomiędzy produktami do nakrapiania mogą mieć wpływ na skuteczność, co zostało odzwierciedlone w szeregu indywidualnych twierdzeń dotyczących natychmiastowej i utrzymującej się skuteczności zatwierdzonych produktów do nakrapiania. Z powodu istotnych braków stwierdzonych w badaniach klinicznych podmiotu odpowiedzialnego z użyciem produktu Fiprex dane te nie zostały uznane za wiarygodne. W związku z tym nie było możliwe ustalenie profilu skuteczności dla preparatu Fiprex do nakrapiania.

Ocena ryzyka

W przedmiotowej procedurze arbitrażowej nie oceniano jakości ani bezpieczeństwa stosowania (oprócz bezpieczeństwa dla zwierząt docelowych) produktu Fiprex.

Na podstawie przyjętego ugruntowanego stosowania, uzasadnionego przez podmiot odpowiedzialny w ramach wniosku za pomocą dostępnego piśmiennictwa, Komitet był w stanie stwierdzić, że bezpieczeństwo dla zwierząt docelowych zostało potwierdzone w wystarczającym stopniu pomimo różnic w składzie pomiędzy produktami proponowanymi i produktami, których dotyczyło opublikowane piśmiennictwo.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Fiprex pozostaje niewyjaśniony wobec braku dostatecznych danych uzasadniających proponowane wskazania.

Wniosek

CVMP przyjął, że produkt Fiprex nie stanowi zagrożenia w odniesieniu do bezpieczeństwa dla zwierząt docelowych, jednak w oparciu o przedstawione ogólne dane CVMP stwierdził, że dane dotyczące produktu Fiprex niewystarczająco uzasadniły proponowane wskazania oraz że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu jest obecnie niekorzystny.

4. Procedura ponownej oceny

Podstawy do ponownej oceny opinii CVMP z dnia 11 grudnia 2013 r. przedstawione przez podmiot odpowiedzialny skupiały się na czynnikach, które należy wziąć pod uwagę w celu ustalenia „ugruntowanego stosowania składników weterynaryjnych produktów leczniczych”, w głównej mierze przestrzegając nagłówków zawartych w tytule III aneksu I dyrektywy 2001/82/WE (dyrektywa 2009/9/WE).

Podmiot odpowiedzialny oświadczył, że zostały spełnione wszystkie niezbędne kryteria zgodnie z art. 13a dyrektywy 2001/82/WE (ugruntowane stosowanie). Przedłożono literaturę w celu uwzględnienia wszystkich aspektów oceny bezpieczeństwa i/lub skuteczności tego produktu w proponowanym wskazaniu u gatunków docelowych, z zastosowaniem proponowanej drogi i schematu dawkowania.

Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego przedłożone opublikowane sprawozdania były wystarczająco przekonujące w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania i skuteczności różnych produktów do nakrapiania zawierających fipronil, a żadne różnice ilościowe w zawartości substancji czynnej lub ilościowe i jakościowe w zawartości substancji pomocniczych nie spowodują różnic w wynikach w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności.

Podmiot odpowiedzialny nie zgodził się z poprzednim stwierdzeniem CVMP, że różnice w składzie pomiędzy produktem Fiprex i innymi produktami zawierającymi fipronil będą miały wpływ na

wchłanianie, szybkość i stopień dystrybucji oraz na utrzymywanie się substancji czynnej u gatunków docelowych. W ramach powyższego podmiot odpowiedzialny dostarczył porównanie różnic w składzie pomiędzy różnymi produktami zawierającymi fipronil i wymienił podobieństwa w zakresie wskazań do ich stosowania. Głównym punktem poruszonym przez podmiot odpowiedzialny było silne działanie owadobójcze u psów i kotów, niezależnie od składu, a także skuteczność produktów utrzymująca się do 8 tygodni u psów i do 5 tygodni u kotów. W przypadku kleszczy podmiot odpowiedzialny utrzymywał, że dane dotyczące kleszczy *Rhipicephalus* spp. umożliwiły wykazanie działania roztoczobójczego produktu przez okres 4 tygodni. Ponadto podmiot odpowiedzialny przedstawił badania przedłożone w odniesieniu różnych produktów generycznych, w których każdy z produktów wykazywał dopuszczalną skuteczność w porównaniu z innowacyjnym produktem leczniczym dostępnym w obrocie w UE, pomimo różnic w zawartości substancji pomocniczych.

Podmiot odpowiedzialny uznał, że CVMP popełnił błąd przy odmowie dokonania oceny danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, odnoszących się do innych zatwierdzonych produktów zawierających fipronil, produkowanych przez tę samą firmę, która produkuje produkt Fiprex (tj. Vet-Agro). Podmiot odpowiedzialny podkreślił punkt 3.5 tytułu III dyrektywy 2009/9/WE, w którym stwierdza się: „*Doświadczenie zdobyte po wprowadzeniu do obrotu innych produktów zawierających te same składniki jest szczególnie ważne i wnioskodawca powinien położyć specjalny nacisk na tę kwestię*”.

Wnioski CVMP po ponownej ocenie

CVMP dokonał oceny całości szczegółowych podstaw do ponownej oceny przedstawionych przez firmę Vet-Agro Trading Sp. z o.o. związanych z wymogami prawnymi dla ugruntowanego stosowania.

Komitet potwierdził również, że substancja czynna fipronil ma niski poziom toksyczności i brak jest szczególnych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Fiprex do nakrapiania.

W odniesieniu do skuteczności klinicznej opublikowane piśmiennictwo wskazuje, że nawet niewielkie różnice w składzie mogą istotnie wpłynąć na czas trwania skuteczności produktu. Czas trwania skuteczności obecnie zatwierdzonych produktów do nakrapiania zawierających fipronil w przypadku pcheł wynosi od 4 do 8 tygodni, a w przypadku kleszczy – od 1 do 4 tygodni. CVMP nie dysponował danymi, które umożliwiłyby stwierdzenie właściwego czasu trwania skuteczności dla produktu Fiprex. Ponadto dostępne opublikowane piśmiennictwo uniemożliwiło wysunięcie takiego stwierdzenia z uwagi na to, że produkt Fiprex różni się pod względem jakościowym i ilościowym od innych zatwierdzonych produktów zawierających fipronil.

Dane uzyskane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przedłożone przez podmiot odpowiedzialny nie spełniały standardów dotyczących opublikowanych, recenzowanych danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, tzn. nie obejmowały badań z grupą kontrolną lub badań epidemiologicznych zgodnie z wymogami prawnymi. W związku z tym dane te nie mogły zostać uwzględnione w ramach tej oceny.

Po zapoznaniu się z dokumentacją dostarczoną przez podmiot odpowiedzialny CVMP uznał, że nie przedstawia ona wystarczających podstaw naukowych do zmiany oceny z dnia 11 grudnia 2013 r. oraz że ogólny stosunek korzyści do ryzyka stosowania preparatów Fiprex do nakrapiania jest niekorzystny.

Podstawy do odmowy wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz zawieszenia obowiązujących pozwoleń

Zważywszy, że

- CVMP uznał, że dane dołączone do wniosku są wystarczające do wykazania bezpieczeństwa stosowania preparatów Fiprex do nakrapiania u gatunków docelowych;
- CVMP uznał, że przedłożone dane są niewystarczające do wykazania skuteczności produktu Fiprex, zwłaszcza w odniesieniu do czasu jej trwania;
- CVMP uznał, że na podstawie przedłożonych danych dołączonych do wniosku nie jest możliwe wykazanie korzystnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania tego produktu,

CVMP zalecił odmowę wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla roztworów do nakrapiania: Fiprex CAT 52,5 mg dla kotów, Fiprex S 75 mg dla psów, Fiprex M 150 mg dla psów, Fiprex L 300 mg dla psów oraz Fiprex XL 412,5 mg dla psów, a także zawieszenie obowiązujących pozwoleń (patrz aneks I).

Warunek zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w aneksie III.

Aneks III

Warunek zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

W gestii właściwych organów narodowych państw członkowskich, których prace są koordynowane przez referencyjne państwo członkowskie, leży dopilnowanie, aby podmiot odpowiedzialny spełnił następujący warunek:

- Należy przedłożyć odpowiednie dane dotyczące skuteczności, zgodnie z wymogami prawnymi i w odniesieniu do właściwych wytycznych CVMP, mające potwierdzić zaproponowane wskazania do stosowania roztworów do nakrapiania: Fiprex CAT 52,5 mg dla kotów, Fiprex S 75 mg dla psów, Fiprex M 150 mg dla psów, Fiprex L 300 mg dla psów oraz Fiprex XL 412,5 mg dla psów.