

Annexe I

Liste reprenant les noms, la forme pharmaceutique, les dosages du médicament vétérinaire, les espèces animales, la voie d'administration, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans les État membres

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Espèce animale
Autriche ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex CAT 52.5 mg Lösung zum Auftropfen für Katzen	Fipronil	52,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chats
Autriche ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex S 75 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	75 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Autriche ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex M 150 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	150 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Autriche ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex L 300 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	300 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Autriche ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex XL 412.5 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	412,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Belgique	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chats
Belgique	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Belgique	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens

¹ Autorisation de mise sur le marché octroyée

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Espèce animale
Belgique	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex L 300 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Belgique	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex XL 412.5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
République tchèque ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex CAT 52.5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro kočky	Fipronil	52,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chats
République tchèque ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex S 75 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	75 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
République tchèque ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex M 150 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	150 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
République tchèque ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex L 300 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	300 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
République tchèque ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex XL 412.5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	412,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Danemark	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on løsning for katte	Fipronil	52,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chats
Danemark	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex S 75 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	75 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Espèce animale
Danemark	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex M 150 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	150 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Danemark	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex L 300 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	300 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Danemark	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex XL 412.5 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	412,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Grèce	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex CAT 52.5 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για γάτες	Fipronil	52,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chats
Grèce	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex S 75 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	75 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Grèce	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex M 150 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	150 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Grèce	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex L 300 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	300 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Grèce	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex XL 412.50 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	412,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Irlande	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on løsning for katte	Fipronil	52,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chats

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Espèce animale
Irlande	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Irlande	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex M 150 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Irlande	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex L 300 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Irlande	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Italie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex CAT 52.5 mg soluzione spot-on per gatti	Fipronil	52,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chats
Italie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex S 75 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	75 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Italie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex M 150 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	150 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Italie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex L 300 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	300 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Italie	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex XL 412.5 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	412,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Espèce animale
Pays-Bas ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chats
Pays-Bas ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Pays-Bas ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Pays-Bas ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex L 300 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Pays-Bas ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex XL 412.5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Espagne ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex GATOS 52.5 mg solución spot-on para gatos	Fipronil	52,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chats
Espagne ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex 75 mg solución spot-on para perros pequeños	Fipronil	75 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Espagne ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex 150 mg solución spot-on para perros medianos	Fipronil	150 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Espèce animale
Espagne ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex 300 mg solución spot-on para perros grandes	Fipronil	300 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Espagne ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex 412.5 mg solución spot-on para perros muy grandes	Fipronil	412,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
République slovaque	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex CAT 52.5 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu mačiek	Fipronil	52,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chats
République slovaque	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex S 75 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	75 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
République slovaque	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex M 150 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	150 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
République slovaque	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex L 300 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	300 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
République slovaque	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex XL 412.5 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	412,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Royaume-Uni	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on løsning for katte	Fipronil	52,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chats
Royaume-Uni	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Espèce animale
Royaume-Uni	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex M 150 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Royaume-Uni	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex L 300 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens
Royaume-Uni	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Pologne	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412,5 mg	Solution pour spot-on	Application spot-on	Chiens

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché et de la suspension des autorisations de mise sur le marché existantes

Résumé général de l'évaluation scientifique de Fiprex CAT 52,5 mg solution pour spot-on pour chats, Fiprex S 75 mg solution pour spot-on pour chiens, Fiprex M 150 mg solution pour spot-on pour chiens, Fiprex L 300 mg solution pour spot-on pour chiens et Fiprex XL 412,5 mg solution pour spot-on pour chiens (*voir Annexe I*)

1. Introduction

Fiprex est une formulation spot-on contenant le fipronil comme principe actif (classe pharmacothérapeutique: ectoparasiticide à usage topique). Il se présente sous cinq formes, une pour les chats (52,5 mg) et quatre pour les différentes tailles de chiens (S, M, L, XL) correspondant à 75, 150, 300 et 412,5 mg, respectivement. Dans chaque cas, la concentration du principe actif, le fipronil, est de 75 mg/ml mais le volume de la pipette à dose unique est différent.

Les formes destinées à être utilisées chez les chiens sont déjà autorisées dans l'État membre de référence, la République tchèque, depuis décembre 2011 et le produit destiné aux chats y a été autorisé plus récemment en mai 2012. Des demandes d'autorisation de mise sur le marché ont été soumises aux États membres concernés dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle. La base juridique de la demande était l'article 13 *bis* de la directive 2001/82/CE, c'est-à-dire la citation d'un usage bien établi. Au cours de la procédure, l'État membre de référence et un État membre concerné, l'Irlande, étaient en désaccord sur l'adéquation des données présentées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché étayant l'efficacité et la sécurité de l'animal de destination. L'État membre concerné ayant soulevé l'objection a considéré que l'autorisation de Fiprex peut présenter un risque potentiel grave pour la santé animale, dans la mesure où la sécurité et l'efficacité du produit n'ont pas été suffisamment démontrées. En conséquence, la question a été transmise au CVMP.

Le CVMP a été invité à donner son avis concernant les inquiétudes soulevées par l'État membre concerné ayant soulevé l'objection et à tirer une conclusion sur le rapport bénéfice/risque de Fiprex.

2. Évaluation des données présentées

2.1. Sécurité de l'animal de destination

Sur la base de l'usage bien établi et accepté justifié par le titulaire de l'AMM au travers de publications de la littérature jointes à sa demande, le comité a pu conclure que la sécurité de l'animal de destination était suffisamment étayée. Malgré les différences de formulation et de dose entre Fiprex et d'autres produits spot-on contenant du fipronil cités dans les publications de la littérature, il est accepté que de tels produits sont généralement bien tolérés et ont une large marge de sécurité. Il n'a pas été possible de prendre en compte les informations de sécurité postérieures à l'autorisation présentées par le titulaire de l'AMM (relatives aux rapports périodiques actualisés de sécurité et au volume des ventes) étant donné que ces informations faisaient référence à des produits qui ne relevaient pas du champ d'application de cette procédure de saisine.

2.2. Preuves étayant l'efficacité

Conformément à la base juridique de la demande, c'est-à-dire un usage bien établi, le titulaire de l'AMM a cité des publications de la littérature pour étayer l'efficacité du produit. La littérature citée par le titulaire de l'AMM concerne des produits qui sont quantitativement différents en termes de principe actif et à la fois qualitativement et quantitativement différents en termes d'excipients. Le CVMP estime

que les différences de formulation entre les produits spot-on peuvent avoir une incidence sur l'efficacité, en particulier sur la durée de l'efficacité. Ces différences peuvent s'expliquer, au moins en partie, par l'effet de la formulation sur la vitesse et/ou l'importance de l'absorption cutanée et la distribution du fipronil. Le CVMP est d'avis que le titulaire de l'AMM n'a pas relié de façon adéquate la différence entre les formulations des produits cités dans les publications de la littérature et la formulation de Fiprex. Par conséquent, le CVMP a conclu qu'il n'est pas possible d'établir le profil d'efficacité de Fiprex par extrapolation des données issues des publications de la littérature.

Le titulaire de l'AMM a présenté des études cliniques exclusives étudiant l'efficacité de Fiprex spot-on (le produit concerné) et Fiprex spray (non concerné par cette procédure) contre les puces et les tiques chez les chiens et les chats. Les rapports d'étude ont été examinés et retravaillés en profondeur par le titulaire de l'AMM au cours de cette procédure de saisine. Les données brutes ont été mises à disposition dans un document distinct. À la suite de l'examen de ces données, le CVMP a conclu que la réalisation des études n'était pas suffisamment consistante et les résultats pas suffisamment fiables pour tenir compte des données relevant de la propriété exclusive du titulaire de l'AMM concernant l'efficacité clinique de Fiprex spot-on.

Le titulaire de l'AMM a présenté en outre une étude afin de comparer les propriétés physicochimiques d'un certain nombre de différents produits spot-on contenant du fipronil, y compris Fiprex et le produit « pionnier ». Cette étude comprenait des essais de base pour évaluer des caractéristiques telles que le temps de séchage et la propagation en surface des différents produits *in vitro*. Le titulaire de l'AMM n'a pas suffisamment justifié la raison pour laquelle les résultats de l'étude étaient particulièrement importants pour définir les propriétés pharmacologiques, et de ce fait l'efficacité, de Fiprex par rapport à d'autres produits spot on à base de fipronil. En conséquence, le CVMP n'a pas pu conclure que les observations des examens *in vitro* du titulaire de l'AMM peuvent être appliquées à une situation *in vivo* ou à l'efficacité attendue des produits.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Introduction

Les solutions pour spot-on Fiprex pour chiens et chats contiennent du fipronil. La demande a été soumise dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle, sur la base juridique de l'usage bien établi (article 13 *bis* de la directive 2001/82/CE).

Bénéfice thérapeutique direct

Fipronil est un ectoparasiticide qui, en fonction du produit approuvé, peut être utilisé dans la prévention et le traitement des infestations par les puces chez les chiens et les chats, la lutte contre la dermatite par hypersensibilité aux piqûres de puces dans le cadre d'une stratégie thérapeutique, mais aussi la lutte contre les infestations par morsure de poux. En fonction du produit approuvé, Fipronil peut également être utilisé dans le traitement et la prévention des infestations par les tiques chez les chiens. Les puces sont des parasites obligatoires généralement introduits dans les maisons par les chats et les chiens. Les tiques sont des parasites obligatoires qui sont vecteurs de maladies pour l'animal et l'homme, telles que la maladie de Lyme. Les produits spot-on contenant du fipronil fournissent un moyen facile de cibler les infestations par les puces et les tiques chez les espèces d'animaux de compagnie, ainsi que les complications consécutives que ces parasites peuvent causer à leurs hôtes et aux propriétaires d'animaux de compagnie.

Bien que l'efficacité du fipronil soit bien documentée, le titulaire de l'AMM n'a pas été en mesure d'affiner les allégations d'efficacité de sa formulation du fait de différences quantitatives et qualitatives par comparaison avec les produits cités dans les publications de la littérature. Le CVMP a estimé que les différences de formulation entre les produits spot-on peuvent avoir une incidence sur l'efficacité et

cela se reflète dans les diverses allégations personnalisées concernant l'efficacité immédiate et persistante d'autres produits spot-on approuvés. D'importants défauts ayant été notés dans les études cliniques exclusives réalisées avec Fiprex, ces données n'ont pas été considérées comme fiables. Par conséquent, il n'a pas été possible d'établir le profil d'efficacité de la formulation pour Fiprex spot-on.

Évaluation des risques

La qualité et la sécurité (mis à part la sécurité de l'animal de destination) de Fiprex n'ont pas été évaluées dans cette procédure de saisine.

Sur la base de l'usage bien établi et accepté justifié par le titulaire de l'AMM au travers de publications de la littérature jointes à sa demande, le comité a pu conclure que la sécurité de l'animal de destination était suffisamment étayée, malgré les différences de formulation entre le produit candidat et les produits référencés dans les publications de la littérature.

Évaluation du rapport bénéfice/risque

Le rapport bénéfice/risque de Fiprex ne permet pas de tirer de conclusions définitives en l'absence de données adéquates pour justifier les indications proposées.

Conclusion

Alors que le CHMP a accepté que Fiprex ne présente pas de risque en termes de sécurité de l'animal de destination, sur la base de l'ensemble des données présentées, le CVMP a conclu que les données fournies pour Fiprex ne pourraient pas suffisamment justifier les indications proposées et que le rapport bénéfice/risque n'est actuellement pas favorable.

4. Procédure de réexamen

Les motifs de réexamen de l'avis du CVMP du 11 décembre 2013 évoqués par le titulaire de l'AMM concernaient les facteurs à prendre en considération pour démontrer que «l'usage vétérinaire des composants d'un médicament est bien établi», suivant largement les rubriques mentionnées au titre III de l'annexe I de la directive 2001/82/CE (directive 2009/9/CE).

Le titulaire de l'AMM a indiqué que tous les critères nécessaires étaient respectés conformément à l'article 13 *bis* de la directive 2001/82/CE (usage bien établi). Des données bibliographiques ont été fournies afin de couvrir tous les aspects de la sécurité et/ou l'évaluation de l'efficacité du produit pour l'indication proposée chez l'espèce de destination utilisant la voie d'administration et la posologie proposées.

D'après le titulaire de l'AMM, les rapports publiés soumis ont fourni des garanties suffisantes quant à la sécurité et l'efficacité des différents produits spot-on à base de fipronil, de sorte que toute différence quantitative de teneur en principe actif ou toute différence quantitative/qualitative de teneur en excipient entre les produits ne conduirait pas à des résultats de sécurité ou d'efficacité différents.

Le titulaire de l'AMM était en désaccord avec la conclusion précédente du CVMP selon laquelle les différences de formulation entre Fiprex et les autres produits contenant du fipronil auraient une incidence sur l'absorption, la vitesse et l'importance de la distribution, et la persistance du principe actif chez l'espèce de destination. À cet effet, le titulaire de l'AMM a fourni une comparaison des différences de formulation entre divers produits contenant du fipronil et a souligné les similitudes dans ses indications. Le point principal formulé par le titulaire de l'AMM était qu'une activité insecticide élevée est observée chez les chiens et les chats, quelle que soit la formulation et que les produits sont efficaces pendant jusqu'à 8 semaines chez les chiens et jusqu'à 5 semaines chez les chats. Dans le cas des tiques, le titulaire de l'AMM a affirmé que les données relatives à *Rhipicephalus* spp. ont permis d'établir une période d'activité acaricide de 4 semaines. Le titulaire de l'AMM a également présenté des

études soumises au nom de divers produits génériques, qui ont montré que chaque produit avait une efficacité acceptable par comparaison avec le produit d'origine sur le marché de l'UE, malgré les différences de teneur en excipient.

Le titulaire de l'AMM a estimé que le CVMP a commis une erreur en refusant d'évaluer les données de pharmacovigilance soumises relatives à d'autres produits autorisés contenant du fipronil fabriqués par la même entreprise que celle qui fabrique Fiprex (c'est-à-dire Vet-Agro). Le titulaire de l'AMM a mis l'accent sur le paragraphe 3.5 du titre III de la directive 2009/9/CE qui indique que: «L'expérience postcommercialisation recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect.»

Conclusions du CVMP après réexamen

Le CVMP a évalué les motifs détaillés du réexamen présenté par Vet-Agro Trading Sp. z o.o. relatifs aux exigences légales d'une demande d'usage bien établi.

Le comité a également confirmé que le principe actif fipronil présente un faible taux de toxicité et il n'existe pas de problèmes de sécurité spécifiques pour les formulations spot-on Fiprex.

En ce qui concerne l'efficacité clinique, les publications de la littérature démontrent que même des différences mineures de formulation peuvent avoir une incidence significative sur la durée de l'efficacité du produit. La durée de l'efficacité des produits spot-on actuellement autorisés contenant du fipronil varie de 4 à 8 semaines pour les puces et de 1 à 4 semaines pour les différentes espèces de tiques. Le CVMP ne disposait d'aucune donnée pour conclure sur la durée de l'efficacité appropriée de Fiprex. De plus, les publications disponibles de la littérature n'ont pas non plus permis de tirer de conclusion car Fiprex est qualitativement et quantitativement différent des autres produits autorisés contenant du fipronil.

Les données de pharmacovigilance soumises par le titulaire de l'AMM ne satisfaisaient pas aux normes relatives aux données post-commercialisation publiées, ayant fait l'objet d'un examen par les pairs, c'est-à-dire des études contrôlées ou épidémiologiques, comme l'exige la législation. Elles n'ont donc pas pu être prises en compte dans le cadre de cette évaluation.

Après avoir examiné la documentation soumise par le titulaire de l'AMM, le CVMP a conclu qu'il n'y avait pas de raisons scientifiques suffisantes pour réviser ses conclusions du 11 décembre 2013, et que le rapport bénéfice/risque global de la gamme de formulations spot-on Fiprex est négatif.

Motifs du refus de l'octroi des autorisations de mise sur le marché et de la suspension des autorisations de mise sur le marché existantes

Considérant que:

- Le CVMP a estimé que les données soumises à l'appui de cette demande sont adéquates pour étayer la sécurité des formulations spot-on Fiprex chez les espèces de destination;
- Le CVMP a estimé que les données soumises sont insuffisantes pour tirer une conclusion quant à l'efficacité de Fiprex, en particulier en ce qui concerne la durée de l'efficacité;
- Le CVMP a estimé, d'après les données soumises à l'appui de cette demande, qu'il n'est pas possible d'établir un rapport bénéfice/risque positif pour ce produit.

Par conséquent, le CVMP a recommandé le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché de Fiprex CAT 52,5 mg solution pour spot-on pour chats, Fiprex S 75 mg solution pour spot-on pour chiens, Fiprex M 150 mg solution pour spot-on pour chiens, Fiprex L 300 mg solution pour spot-on

pour chiens et Fiprex XL 412,5 mg solution pour spot-on pour chiens et la suspension des autorisations de mise sur le marché existantes (voir Annexe I).

La condition pour la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché est décrite dans l'annexe III.

Annexe III

Condition pour la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Les autorités nationales compétentes, coordonnées par l'État membre de référence, doivent s'assurer que la condition suivante est remplie par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

- des données d'efficacité appropriées, conformément aux exigences de la législation et aux lignes directrices pertinentes du CVMP, doivent être fournies à l'appui des indications revendiquées pour Fiprex CAT 52,5 mg solution pour spot-on pour chats, Fiprex S 75 mg solution pour spot-on pour chiens, Fiprex M 150 mg solution pour spot-on pour chiens, Fiprex L 300 mg solution pour spot-on pour chiens et Fiprex XL 412,5 mg solution pour spot-on pour chiens.