

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkten van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningsweg en houder van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Dier-soorten
Oostenrijk ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg Lösung zum Auftropfen für Katzen	Fipronil	52,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Katten
Oostenrijk ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	75 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Oostenrijk ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	150 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Oostenrijk ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	300 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Oostenrijk ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,5 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	412,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
België	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Katten
België	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
België	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden

¹ Handelsvergunning verleend

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedienings- weg	Dier- soorten
België	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
België	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Tsjechië ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro kočky	Fipronil	52,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Katten
Tsjechië ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	75 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Tsjechië ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	150 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Tsjechië ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	300 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Tsjechië ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	412,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Denemarken	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on løsning for katte	Fipronil	52,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Katten
Denemarken	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	75 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedienings-weg	Dier-soorten
Denemarken	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	150 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Denemarken	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	300 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Denemarken	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,5 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	412,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Griekenland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για γάτες	Fipronil	52,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Katten
Griekenland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	75 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Griekenland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	150 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Griekenland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	300 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Griekenland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,50 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	412,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Ierland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Katten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedienings-weg	Dier-soorten
Ierland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Ierland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Ierland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Ierland	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Italië	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg soluzione spot-on per gatti	Fipronil	52,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Katten
Italië	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	75 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Italië	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	150 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Italië	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	300 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Italië	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,5 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	412,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedienings- weg	Dier- soorten
Nederland ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Katten
Nederland ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Nederland ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Nederland ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Nederland ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Spanje ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex GATOS 52,5 mg solución spot-on para gatos	Fipronil	52,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Katten
Spanje ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex 75 mg solución spot-on para perros pequeños	Fipronil	75 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Spanje ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex 150 mg solución spot-on para perros medianos	Fipronil	150 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedienings-weg	Dier-soorten
Spanje ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex 300 mg solucióń spot-on para perros grandes	Fipronil	300 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Spanje ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex 412,5 mg solucióń spot-on para perros muy grandes	Fipronil	412,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Slowakije	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52,5 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu mačiek	Fipronil	52,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Katten
Slowakije	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psov	Fipronil	75 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Slowakije	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psov	Fipronil	150 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Slowakije	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psov	Fipronil	300 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Slowakije	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412,5 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psov	Fipronil	412,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Verenigd Koninkrijk	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Katten
Verenigd Koninkrijk	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden

Lidstaat EU/EER	Aanvrager / houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedienings- weg	Dier- soorten
Verenigd Koninkrijk	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex M 150 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Verenigd Koninkrijk	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex L 300 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden
Verenigd Koninkrijk	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polen	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412,5 mg	Spot-on-oplossing	Spot-on-gebruik	Honden

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de weigering van de vergunning voor het in de handel brengen en voor de schorsing van de bestaande vergunningen voor het in de handel brengen

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Fiprex CAT 52,5 mg spot-on-oplossing voor katten, Fiprex S 75 mg spot-on-oplossing voor honden, Fiprex M 150 mg spot-on-oplossing voor honden, Fiprex L 300 mg spot-on-oplossing voor honden en Fiprex XL 412,5 mg spot-on-oplossing voor honden (zie bijlage I)

1. Inleiding

Fiprex is een spot-on-formulering die als werkzame stof fipronil bevat (farmacotherapeutische groep: ectoparasiticiden voor topisch gebruik). Het middel bestaat in vijf versies: één voor katten (52,5 mg) en vier voor honden van verschillende grootten (S, M, L, XL), overeenkomend met respectievelijk 75, 150, 300 en 412,5 mg. De concentratie van de werkzame stof, fipronil, is telkens 75 mg/ml, maar het volume van de pipet voor enkelvoudige toediening varieert.

De versies voor gebruik bij honden zijn al sinds december 2011 toegelaten in de rapporterende lidstaat, Tsjechië. Het product voor katten werd daar recenter toegelaten, in mei 2012. Aanvragen voor een handelsvergunning werden bij de betrokken lidstaten ingediend via de procedure van wederzijdse erkenning. De rechtsgrondslag van de aanvraag was artikel 13, onder a), van Richtlijn 2001/82/EG, d.w.z. verwijzing naar 'well-established use' (algemeen gebruik in de medische praktijk). Tijdens de procedure was er sprake van verschil in inzicht tussen de rapporterende lidstaat en een betrokken lidstaat, Ierland, over de toereikendheid van de gegevens die ter ondersteuning van de werkzaamheid en de veiligheid voor het doeldier werden overgelegd door de houder van de handelsvergunning. De bezwaar aantekenende betrokken lidstaat was van oordeel dat de goedkeuring van Fiprex een mogelijk ernstig risico voor de diergezondheid mee kan brengen omdat de veiligheid voor het doeldier en de werkzaamheid van het product niet voldoende waren aangetoond. De zaak werd daarom doorverwezen naar het CVMP.

Het CVMP werd gevraagd advies te geven over de door de bezwaar aantekenende betrokken lidstaat opgeworpen bedenkingen en tot een conclusie te komen inzake de baten-risicoverhouding voor Fiprex.

2. Beoordeling van de ingediende gegevens

2.1. Veiligheid voor het doeldier

Op grond van het aanvaarde 'well-established use', dat door de houder van de handelsvergunning in het kader van zijn aanvraag was onderbouwd door middel van openbare literatuur, kon het Comité concluderen dat de veiligheid voor het doeldier voldoende was gestaafd. Ondanks verschillen in formulering en dosis tussen Fiprex en andere fipronil bevattende spot-on-producten die in de gepubliceerde literatuur worden genoemd, wordt het aanvaard dat dergelijke producten doorgaans goed worden verdragen en een brede veiligheidsmarge hebben. Het was niet mogelijk de door de houder van de handelsvergunning overgelegde veiligheidsgegevens na toelating (over periodieke veiligheidsupdates en verkoopvolumes) te beoordelen omdat in deze gegevens werd verwezen naar producten die niet binnen de reikwijdte van deze verwijzingsprocedure vielen.

2.2. Bewijs ter ondersteuning van de werkzaamheid

Overeenkomstig de rechtsgrondslag van de aanvraag, d.w.z. 'well established use', heeft de houder van de handelsvergunning gepubliceerde literatuur aangehaald ter ondersteuning van de werkzaamheid van het product. De door de houder van de handelsvergunning aangehaalde literatuur heeft betrekking op

producten die kwantitatief verschillen wat betreft de werkzame stof en zowel kwalitatief als kwantitatief verschillen wat betreft de hulpstoffen. Het CVMP is van oordeel dat verschillen in formulering tussen spot-on-producten van invloed kunnen zijn op de werkzaamheid, met name wat betreft de duur van de werkzaamheid. Deze verschillen kunnen ten minste deels het effect van de formulering op de snelheid en/of de mate van huidabsorptie en distributie van fipronil verklaren. Het CVMP is van mening dat de houder van de handelsvergunning het verschil tussen de formuleringen van de in de gepubliceerde literatuur genoemde producten en de formulering van Fiprex onvoldoende heeft overbrugd. Het CVMP komt daarom tot de conclusie dat het niet mogelijk is het werkzaamheidsprofiel van Fiprex door extrapolatie van gegevens uit de gepubliceerde literatuur vast te stellen.

De houder van de handelsvergunning legde propriëtaire klinische onderzoeken over waarin de werkzaamheid werd onderzocht van Fiprex spot-on (het desbetreffende product) en Fiprex spray (een product waarop deze procedure geen betrekking heeft) tegen vlooien en teken bij honden en katten. De onderzoeksrapporten werden door de houder van de handelsvergunning in belangrijke mate herbewerkt voor beoordeling tijdens deze verwijzingsprocedure. De oorspronkelijke gegevens werden als afzonderlijke documentatie beschikbaar gesteld. Na beoordeling van deze gegevens concludeerde het CVMP dat de onderzoeken niet voldoende robuust waren uitgevoerd en de resultaten niet voldoende betrouwbaar waren om de propriëtaire gegevens van de houder van de handelsvergunning in aanmerking te kunnen nemen ten aanzien van de klinische werkzaamheid van Fiprex spot-on.

Daarnaast legde de houder van de handelsvergunning een onderzoek over waarin de fysisch-chemische eigenschappen van een aantal verschillende fipronil bevattende spot-on-producten werden vergeleken, waaronder Fiprex en het pioniersproduct. Dit onderzoek omvatte basistesten ter beoordeling van eigenschappen zoals droogtijd en uitspreiding over het oppervlak van de verschillende producten *in vitro*. De houder van de handelsvergunning motiveerde onvoldoende waarom de uitkomst van dit onderzoek van specifiek belang was voor het bepalen van de farmacologische eigenschappen, en daarmee de klinische werkzaamheid, van Fiprex in vergelijking met die van andere fipronil bevattende spot-on-producten. Het CVMP kan daarom niet concluderen dat de bevindingen van het in-vitro-onderzoek van de houder van de handelsvergunning kunnen worden toegepast op de in-vivosituatie of op de verwachte werkzaamheid van de producten.

3. Baten-risicobeoordeling

Inleiding

Fiprex spot-on-oplossingen voor honden en katten bevatten fipronil. De aanvraag werd ingediend via een procedure voor wederzijdse erkenning op basis van de rechtsgrondslag 'well-established use' (artikel 13, onder a), van Richtlijn 2001/82/EG).

Direct therapeutisch voordeel

Fipronil is een ectoparasiticide dat afhankelijk van het goedgekeurde product kan worden gebruikt voor het voorkomen of behandelen van vlooieninfestaties bij honden en katten, voor het bestrijden van vlooienallergiedermatitis als onderdeel van een behandelingsstrategie en ook voor het bestrijden van infestaties van bijtende luizen. Afhankelijk van het goedgekeurde product kan fipronil ook worden gebruikt voor het behandelen en voorkomen van tekeninfestaties bij honden. Vlooien zijn obligate parasieten die vaak in huis worden gebracht door huiskatten en -honden. Teken zijn obligate parasieten die vectoren zijn voor ziekten bij dieren en mensen, bijv. de ziekte van Lyme. Fipronil bevattende spot-on-producten vormen een gebruiksvriendelijk middel tegen vlooien- en tekeninfestaties bij de bovengenoemde gezelschapsdiersoorten en ook tegen de resulterende complicaties die deze parasieten bij hun gastheren en de huisdiereigenaren kunnen teweegbrengen.

Hoewel de werkzaamheid van fipronil goed gedocumenteerd is, is de houder van de handelsvergunning er niet in geslaagd de claims voor werkzaamheid van de formulering ervan te verfijnen vanwege kwantitatieve en kwalitatieve verschillen vergeleken met de producten die in de productliteratuur worden genoemd. Het CVMP is van oordeel dat verschillen in formulering tussen spot-on-producten van invloed kunnen zijn op de werkzaamheid, wat ook tot uiting komt in het scala van specifieke claims met betrekking tot onmiddellijke en aanhoudende werkzaamheid voor andere goedgekeurde spot-on-producten. Aangezien in de met Fiprex uitgevoerde propriëtaire klinische onderzoeken belangrijke tekortkomingen werden geconstateerd, werden deze gegevens niet als betrouwbaar beschouwd. Het is dan ook niet mogelijk geweest het werkzaamheidsprofiel van de formulering voor Fiprex spot-on vast te stellen.

Beoordeling van de risico's

In deze verwijzingsprocedure werden de kwaliteit en de veiligheid (afgezien van de veiligheid voor het doeldier) van Fiprex niet beoordeeld.

Op grond van het aanvaarde 'well-established use', dat door de houder van de handelsvergunning in het kader van zijn aanvraag door middel van openbare literatuur was onderbouwd, kon het Comité concluderen dat de veiligheid voor het doeldier voldoende was gestaafd ondanks het verschil in formulering tussen het kandidaatproduct en de in de gepubliceerde literatuur genoemde producten.

Beoordeling van de baten-risicoverhouding

De baten-risicoverhouding voor Fiprex blijft bij afwezigheid van adequate informatie onduidelijk om de voorgestelde indicaties te kunnen onderbouwen.

Conclusie

Hoewel het CVMP op grond van het geheel aan overgelegde gegevens aanvaardde dat Fiprex geen risico meebrengt wat betreft de veiligheid voor de doeldiersoort, concludeerde het CVMP dat de voor Fiprex verstrekte gegevens de voorgestelde indicaties niet voldoende konden onderbouwen en dat de baten-risicoverhouding op dit moment niet gunstig is.

4. Heronderzoeksprocedure

De door de houder van de handelsvergunning aangevoerde redenen voor heronderzoek van het advies van het CVMP van 11 december 2013 richtten zich op de factoren die in aanmerking dienen te worden genomen om "algemeen gebruik van bestanddelen van diergeneesmiddelen in de diergeneeskundige praktijk" vast te stellen, waarbij grotendeels de rubrieken in titel III van bijlage I van Richtlijn 2001/82/EG (Richtlijn 2009/9/EG) werden gevolgd.

De houder van de handelsvergunning stelde dat aan alle noodzakelijke criteria uit hoofde van artikel 13, onder a), van Richtlijn 2001/82/EG ('well-established use') werd voldaan. Er zijn bibliografische gegevens overgelegd om alle aspecten te bestrijken van de veiligheids- en/of werkzaamheidsbeoordeling van het product voor de voorgestelde indicatie bij de doeldiersoort met toediening via de voorgestelde toedieningsweg volgens het voorgestelde doseringsschema.

Volgens de houder van de handelsvergunning gaven de ingediende gepubliceerde rapporten voldoende zekerheid met betrekking tot de veiligheid en de werkzaamheid van verschillende fipronil bevattende spot-on-producten, zodat eventuele kwantitatieve verschillen qua werkzame stof of kwantitatieve/kwalitatieve verschillen qua hulpstof tussen producten niet zouden leiden tot verschillende veiligheids- of werkzaamheidsuitkomsten.

De houder van de handelsvergunning was het niet eens met de eerdere conclusie van het CVMP dat verschillen in formulering tussen Fiprex en andere fipronil bevattende producten van invloed zouden zijn

op de absorptie, de snelheid en mate van distributie en de persistentie van de werkzame stof op de doeldiersoort. Hiertoe verstrekte de houder van de handelsvergunning een vergelijking van de verschillen in formulering tussen verscheidene fipronil bevattende producten en zette hij de overeenkomsten in de indicaties ervan uiteen. De houder van de handelsvergunning bracht als belangrijkste punt naar voren dat de insectendodende activiteit zowel bij honden als bij katten hoog is, ongeacht de formulering: de producten zijn bij honden tot acht weken werkzaam en bij katten tot vijf weken. In het geval van teken verklaarde de houder van de handelsvergunning dat op basis van de gegevens voor *Rhipicephalus* spp. een vier weken durende acaricideactiviteit kon worden vastgesteld. De houder van de handelsvergunning zette verder onderzoeken uiteen die waren ingediend voor verscheidene generieke producten en waaruit bleek dat de werkzaamheid van elk product aanvaardbaar was vergeleken met het oorspronkelijke product op de EU-markt, ondanks verschillen in gehalten aan hulpstoffen.

De houder van de handelsvergunning was van mening dat het CVMP een fout heeft gemaakt door te weigeren de ingediende gegevens uit geneesmiddelenbewaking te beoordelen die betrekking hadden op andere goedgekeurde, fipronil bevattende producten die waren geproduceerd door dezelfde fabrikant als die van Fiprex (namelijk Vet-Agro). De houder van de handelsvergunning haalde rubriek 3.5 van titel III van Richtlijn 2009/9/EG naar voren, waarin staat: *“Ervaring met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten, is bijzonder belangrijk en de aanvrager houdt uitdrukkelijk rekening met dit aspect.”*

Conclusies van het CVMP na het heronderzoek

Het CVMP beoordeelde de gedetailleerde redenen voor heronderzoek die door Vet-Agro Trading Sp. z o.o. waren overgelegd in verband met de wettelijke eisen voor een aanvraag op basis van 'well-established use'.

Het Comité bevestigde daarnaast dat de werkzame stof fipronil een lage mate van toxiciteit heeft en dat er wat betreft de Fiprex spot-on-formuleringen geen specifieke veiligheidsproblemen bestaan.

Met betrekking tot de klinische werkzaamheid blijkt uit de gepubliceerde literatuur dat zelfs kleine verschillen in formulering aanzienlijke invloed kunnen hebben op de duur van de werkzaamheid van het product. De duur van de werkzaamheid voor op dit moment goedgekeurde fipronil bevattende spot-on-producten ligt tussen vier en acht weken voor vlooiën en tussen één en vier weken voor verschillende tekensoorten. Het CVMP had geen gegevens tot zijn beschikking om tot een conclusie te kunnen komen over de geschikte duur van de werkzaamheid van Fiprex. Bovendien kon op basis van de beschikbare gepubliceerde literatuur daarover geen conclusie worden getrokken omdat Fiprex kwalitatief en kwantitatief verschilt van andere goedgekeurde fipronil bevattende producten.

De door de houder van de handelsvergunning ingediende gegevens afkomstig van geneesmiddelenbewaking voldeden niet aan de norm van gepubliceerde, collegiaal getoetste gegevens afkomstig van geneesmiddelenbewaking, d.w.z. gecontroleerde onderzoeken of epidemiologische onderzoeken, zoals wettelijk voorgeschreven, en konden daarom in het kader van deze beoordeling niet in aanmerking worden genomen.

Na beoordeling van de door de houder van de handelsvergunning ingediende documentatie concludeerde het CVMP dat er onvoldoende wetenschappelijke redenen waren om zijn conclusies van 11 december 2013 te herzien en dat de algehele baten-risicoverhouding voor de reeks Fiprex spot-on-formuleringen negatief is.

Redenen voor de weigering van het verlenen van de vergunningen voor het in de handel brengen en voor de schorsing van de bestaande vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat,

- het CVMP van oordeel was dat de ter ondersteuning van deze aanvraag ingediende gegevens toereikend zijn om de veiligheid van de Fiprex spot-on-formuleringen bij de doeldiersoort te staven;
- het CVMP van oordeel was dat de ingediende gegevens onvoldoende zijn om tot een conclusie te komen over de werkzaamheid van Fiprex, met name wat betreft de duur van de werkzaamheid;
- het CVMP van oordeel was dat het op grond van de ter ondersteuning van deze aanvraag ingediende gegevens niet mogelijk is een positieve baten-risicoverhouding voor dit product vast te stellen,

heeft het CVMP daarom geadviseerd geen handelsvergunning te verlenen voor Fiprex CAT 52,5 mg spot-on-oplossing voor katten, Fiprex S 75 mg spot-on-oplossing voor honden, Fiprex M 150 mg spot-on-oplossing voor honden, Fiprex L 300 mg spot-on-oplossing voor honden, Fiprex XL 412,5 mg spot-on-oplossing voor honden en de bestaande handelsvergunningen te schorsen (zie bijlage I).

De voorwaarde voor de opheffing van de schorsing van de handelsvergunningen wordt uiteengezet in bijlage III.

Bijlage III

Voorwaarde voor de opheffing van de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen erop toezien dat de houder van de handelsvergunning aan de volgende voorwaarde voldoet:

- overeenkomstig de wettelijke eisen en met betrekking tot de relevante CVMP-richtsnoeren moeten gepaste werkzaamheidsgegevens worden overgelegd ter ondersteuning van de geclaimde indicaties voor Fiprex CAT 52,5 mg spot-on-oplossing voor katten, Fiprex S 75 mg spot-on-oplossing voor honden, Fiprex M 150 mg spot-on-oplossing voor honden, Fiprex L 300 mg spot-on-oplossing voor honden en Fiprex XL 412,5 mg spot-on-oplossing voor honden.