

Anexo I

Lista dos nomes, formas farmacêuticas e dosagem dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, via de administração e titular da Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE /EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Áustria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex CAT 52,5 mg Lösung zum Auftropfen für Katzen	Fipronil	52.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Gatos
Áustria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex S 75 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	75 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Áustria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex M 150 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	150 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Áustria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex L 300 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	300 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Áustria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex XL 412,5 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	412.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Bélgica	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Gatos
Bélgica	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Bélgica	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães

¹ Autorização de Introdução no Mercado concedida

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Bélgica	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex L 300 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Bélgica	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
República Checa ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex CAT 52,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro kočky	Fipronil	52.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Gatos
República Checa ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex S 75 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	75 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
República Checa ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex M 150 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	150 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
República Checa ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex L 300 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	300 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
República Checa ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex XL 412,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	412.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Dinamarca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on løsning for katte	Fipronil	52.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Gatos
Dinamarca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex S 75 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	75 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Dinamarca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex M 150 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	150 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Dinamarca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex L 300 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	300 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Dinamarca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex XL 412,5 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	412.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Grécia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex CAT 52,5 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για γάτες	Fipronil	52.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Gatos
Grécia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex S 75 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	75 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Grécia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex M 150 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	150 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Grécia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex L 300 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	300 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Grécia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex XL 412,50 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	412.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Irlanda	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Gatos

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Irlanda	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Irlanda	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex M 150 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Irlanda	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex L 300 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Irlanda	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Itália	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex CAT 52,5 mg soluzione spot-on per gatti	Fipronil	52.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Gatos
Itália	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex S 75 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	75 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Itália	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex M 150 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	150 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Itália	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex L 300 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	300 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Itália	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex XL 412,5 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	412.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Países Baixos ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Gatos
Países Baixos ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex S 75 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Países Baixos ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex M 150 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Países Baixos ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex L 300 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Países Baixos ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Espanha ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex GATOS 52,5 mg solución spot-on para gatos	Fipronil	52.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Gatos
Espanha ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex 75 mg solución spot-on para perros pequeños	Fipronil	75 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Espanha ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex 150 mg solución spot-on para perros medianos	Fipronil	150 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Espanha ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex 300 mg solucióń spot-on para perros grandes	Fipronil	300 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Espanha ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex 412,5 mg solucióń spot-on para perros muy grandes	Fipronil	412.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Eslováquia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex CAT 52,5 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu mačiek	Fipronil	52.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Gatos
Eslováquia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex S 75 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psův	Fipronil	75 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Eslováquia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex M 150 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psův	Fipronil	150 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Eslováquia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex L 300 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psův	Fipronil	300 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Eslováquia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex XL 412,5 mg na vonkajšiu aplikácii na kožu pre psův	Fipronil	412.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Reino Unido	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Gatos
Reino Unido	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães

Estado-Membro UE/EEE	Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Espécie-alvo
Reino Unido	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex M 150 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Reino Unido	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex L 300 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães
Reino Unido	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polónia	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412.5 mg	Solução para unção punctiforme	Unção punctiforme	Cães

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a recusa da
autorização de introdução no mercado e para a suspensão
das Autorizações de Introdução no Mercado existentes**

Resumo da avaliação científica do Fiprex CAT 52,5 mg solução para unção punctiforme para gatos, Fiprex S 75 mg solução para unção punctiforme para cães, Fiprex M 150 mg solução para unção punctiforme para cães, Fiprex L 300 mg solução para unção punctiforme para cães e Fiprex XL 412,5 mg solução para unção punctiforme para cães (ver Anexo I)

1. Introdução

Fiprex é uma formulação de unção punctiforme contendo fipronil como substância ativa (grupo farmacoterapêutico: ectoparasiticidas para uso tópico). Existem cinco apresentações, uma para gatos (52,5 mg) e quatro para diferentes tamanhos de cães (S, M, L, XL), correspondentes a 75, 150, 300 e 412,5 mg, respetivamente. Em cada caso, a concentração da substância ativa, fipronil, é de 75 mg/ml, mas o volume da pipeta de dose única difere.

As apresentações para utilização em cães já tinham sido autorizadas no Estado-Membro de referência, a República Checa, em dezembro de 2011, e o medicamento para gatos foi autorizado mais recentemente, em maio de 2012. Os pedidos para Autorização de Introdução no Mercado foram apresentados aos Estados-Membros envolvidos através do procedimento de reconhecimento mútuo. A base jurídica do pedido foi o artigo 13.º, alínea a) da Diretiva 2001/82/CE, ou seja, citando a indicação bem determinada. Durante o procedimento, ocorreu uma divergência entre o Estado-Membro de referência e um Estado-Membro envolvido, a Irlanda, relativamente à adequação dos dados apresentados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) para sustentar a eficácia e segurança do animal-alvo. Os Estados-Membros envolvidos com objeções consideraram que a autorização do Fiprex poderia representar um potencial risco grave para a saúde animal, na medida em que a segurança e a eficácia do animal-alvo não tinham sido demonstradas de forma suficiente. Por conseguinte, a questão foi remetida para o CVMP.

Foi solicitado ao CVMP que emitisse o seu parecer quanto às preocupações manifestadas pelo Estado-Membro discordante envolvido e que apresentasse uma conclusão sobre o perfil benefício-risco do Fiprex.

2. Avaliação dos dados apresentados

2.1. Segurança do animal-alvo

Com base na indicação bem determinada aceite consubstanciada pelo titular da AIM através da literatura pública no âmbito do seu pedido, o Comité pôde concluir que a segurança do animal-alvo estava adequadamente apoiada. Apesar das diferenças a nível da formulação e dose entre o Fiprex e outros medicamentos de unção punctiforme contendo fipronil citados na literatura publicada, aceita-se que tais medicamentos são, geralmente, bem tolerados e apresentam uma ampla margem de segurança. Não foi possível ter em conta os dados de segurança pós-Autorização de Introdução no Mercado apresentados pelo titular da AIM (relacionados com os relatórios periódicos de segurança e os dados sobre o volume das vendas), na medida em que esses dados incluíam referências a medicamentos não abrangidos no âmbito do presente procedimento de consulta.

2.2. Evidência em apoio da eficácia

De acordo com a base jurídica do pedido, ou seja, a indicação bem determinada, o titular da AIM citou literatura publicada para apoiar a eficácia do medicamento. A literatura citada pelo titular da AIM está relacionada com medicamentos que são quantitativamente diferentes em termos da substância ativa, bem como qualitativa e quantitativamente diferentes em termos dos excipientes. O CVMP considera que as diferenças na formulação entre os medicamentos de unção punctiforme podem ter impacto na eficácia, sobretudo em termos de duração da eficácia. Estas diferenças podem, pelo menos, ser parcialmente atribuíveis ao efeito da formulação na taxa e/ou extensão da absorção e distribuição dérmicas do fipronil. O CVMP considera que o titular da AIM explicou de forma inadequada a diferença entre as formulações dos medicamentos citados na literatura publicada e a formulação do Fiprex. Por conseguinte, o CVMP conclui que não é possível estabelecer o perfil de eficácia do Fiprex através da extrapolação de dados da literatura publicada.

O titular da AIM apresentou estudos clínicos patenteados que analisaram a eficácia de Fiprex unção punctiforme (o medicamento em questão) e Fiprex pulverização (não abrangido por este procedimento) contra pulgas e carraças em cães e gatos. Os relatórios do estudo foram significativamente retrabalhados pelo titular da AIM para revisão durante este procedimento de consulta. Os dados em bruto foram disponibilizados sob a forma de documentação separada. Na sequência de uma revisão destes dados, o CVMP concluiu que a condução dos estudos não era suficientemente sólida e que os resultados não eram suficientemente fiáveis para ser possível tomar em linha de conta os dados patenteados do titular da AIM em termos de eficácia clínica de Fiprex unção punctiforme.

Adicionalmente, o titular da AIM apresentou um estudo destinado a comparar as propriedades físico-químicas de uma série de diferentes medicamentos de unção punctiforme contendo fipronil, incluindo o Fiprex e o medicamento pioneiro. Este estudo incluiu testes básicos para avaliação de características como tempo de secagem e disseminação à superfície dos diferentes medicamentos *in vitro*. O titular da AIM não justificou de forma adequada o porquê de o resultado deste estudo ser particularmente relevante para a definição das propriedades farmacológicas e, como tal, a eficácia clínica, do Fiprex relativamente a outras unções punctiformes com fipronil. Consequentemente, o CVMP não conseguiu concluir que os achados das investigações *in vitro* do titular da AIM possam ser aplicados à situação *in vivo* ou à eficácia esperada dos medicamentos.

3. Avaliação benefício-risco

Introdução

Fiprex soluções para unção punctiformes para cães e gatos contém fipronil. O pedido foi apresentado para um procedimento de reconhecimento mútuo, utilizando a base jurídica da indicação bem determinada (artigo 13.º, alínea a) da Diretiva 2001/82/CE).

Benefício terapêutico direto

O fipronil é um ectoparasiticida que, dependendo do medicamento aprovado, pode ser utilizado na prevenção e tratamento de infestações de pulgas em cães e gatos, no controlo da dermatite alérgica à picada da pulga no quadro de uma estratégia de tratamento, e também no controlo das infestações de piolhos mastigadores. Em função do medicamento aprovado, o fipronil pode igualmente ser utilizado no tratamento e prevenção de infestações por carraças em cães. As pulgas são parasitas oportunistas, vulgarmente levados para dentro de casa pelos gatos e cães domésticos. As carraças são parasitas oportunistas que são vetores para doenças em animais e seres humanos (por exemplo, a doença de Lyme). Os medicamentos de unção punctiforme contendo fipronil constituem uma forma fácil de atacar

as infestações por pulgas e carraças nas espécies animais de companhia supramencionadas, bem como as complicações consequenciais que esses parasitas podem causar, tanto nos hospedeiros como nos proprietários dos animais de estimação.

Embora a eficácia do fipronil esteja devidamente documentada, o titular da AIM não conseguiu refinar as reivindicações de eficácia da sua formulação devido às diferenças quantitativas e qualitativas, em comparação com as dos medicamentos citados na literatura do medicamento. O CVMP considera que as diferenças a nível de formulação entre os medicamentos de unção punctiforme podem ter impacto na eficácia, o que se reflete na gama de reivindicações personalizadas em termos de eficácia imediata e persistente para outros medicamentos aprovados de unção punctiforme. Na medida em que se constatarem deficiências significativas a nível dos estudos clínicos patenteados efetuados com o Fiprex, esses dados não foram considerados fiáveis. Por conseguinte, não foi possível estabelecer o perfil de eficácia da formulação no caso de Fiprex unção punctiforme.

Avaliação dos riscos

A qualidade e a segurança (independentemente da segurança do animal-alvo) do Fiprex não foram avaliadas neste procedimento de consulta.

Com base na indicação bem determinada aceite consubstanciada pelo titular da AIM através da literatura pública no âmbito do seu pedido, o Comité conseguiu concluir que a segurança do animal-alvo estava adequadamente sustentada, apesar da diferença a nível das formulações entre o medicamento candidato e os medicamentos referidos na literatura publicada.

Avaliação do perfil benefício-risco

O perfil benefício-risco do Fiprex mantém-se inconclusivo na ausência de dados adequados para justificar as indicações propostas.

Conclusão

Embora o CVMP tenha aceite, com base nos dados globais apresentados, que o Fiprex não representa um risco em termos de segurança do animal-alvo, o CVMP concluiu que os dados fornecidos para o Fiprex não justificavam adequadamente as indicações propostas e que, atualmente, o perfil benefício-risco não é favorável.

4. Procedimento de reexaminação

Os fundamentos do titular da AIM de reexaminação do parecer do CVMP de 11 de dezembro de 2013 centraram-se nos fatores que devem ser tomados em linha de conta para estabelecer um «uso veterinário bem estabelecido dos componentes dos medicamentos veterinários» seguindo em grande medida os cabeçalhos incluídos no Título III do Anexo I para a Diretiva 2001/82/CE (Diretiva 2009/9/CE).

O titular da AIM declarou que todos os critérios necessários eram cumpridos nos termos do artigo 13.º-A da Diretiva 2001/82/CE (indicação bem determinada). Tinham sido fornecidos dados bibliográficos para cobrir todos os aspetos das avaliações de segurança e/ou eficácia do medicamento para a indicação proposta nas espécies-alvo utilizando a via de administração e o regime posológico propostos.

De acordo com o titular da AIM, os relatórios publicados submetidos forneciam confirmação suficiente relativamente à segurança e eficácia dos diferentes medicamentos de unção punctiforme contendo fipronil, de tal forma que quaisquer eventuais diferenças quantitativas a nível do teor em ingrediente ativo ou diferenças quantitativas/qualitativas a nível do teor em excipientes entre medicamentos não resultariam em diferentes resultados de segurança ou eficácia.

O titular da AIM discordou da conclusão anterior do CVMP, segundo a qual as diferenças na formulação entre o Fiprex e outros medicamentos contendo fipronil teriam impacto na absorção, na taxa e extensão da distribuição, e na persistência da substância ativa nas espécies-alvo. Para este efeito, o titular da AIM forneceu uma comparação das diferenças em termos de formulação entre diversos medicamentos contendo fipronil e sublinhou as semelhanças a nível das suas indicações. O principal ponto sublinhado pelo titular da AIM foi que a atividade inseticida é elevada tanto nos cães como nos gatos, independentemente da formulação: os medicamentos são eficazes até 8 semanas nos cães e até 5 semanas nos gatos. No caso das carraças, o titular da AIM declarou que os dados relacionados com *Rhipicephalus* spp. permitiam o estabelecimento de um período de 4 semanas de atividade acaricida. O titular da AIM chamou ainda a atenção para estudos apresentados para apoiar determinados medicamentos genéricos, os quais demonstravam que cada medicamento tinha uma eficácia aceitável em comparação com o medicamento originador no mercado da UE, apesar das diferenças a nível do teor em excipientes.

O titular da AIM considerou que o CVMP errou quando se recusou a avaliar os dados de farmacovigilância apresentados relacionados com outros medicamentos autorizados contendo fipronil fabricados pela mesma empresa que fabrica o Fiprex (ou seja, a Vet-Agro). O titular da AIM chamou a atenção para o parágrafo 3.5 do Título III da Diretiva 2009/9/CE, onde se afirma que: «A experiência pós-comercialização com outros medicamentos que contenham os mesmos componentes é particularmente importante e os requerentes devem dar uma ênfase especial a esta questão.»

Conclusões do CVMP após a reexaminação

O CVMP avaliou os fundamentos detalhados para a reexaminação apresentados pela Vet-Agro Trading Sp. z o.o. relacionados com os requisitos jurídicos de um pedido baseado numa indicação bem determinada (ou uso bem estabelecido).

O Comité confirmou também que a substância ativa fipronil pertence a uma ordem de toxicidade baixa, não existindo preocupações específicas de segurança em termos de Fiprex formulações de unção punctiforme.

Relativamente à eficácia clínica, a literatura publicada demonstra que mesmo diferenças menores a nível da formulação podem afetar significativamente a duração da eficácia do medicamento. A duração da eficácia, no caso dos medicamentos de unção punctiforme contendo fipronil atualmente autorizados, varia entre 4 e 8 semanas no caso das pulgas e 1 e 4 semanas no caso das diferentes espécies de carraças. O CVMP não dispunha de dados para chegar a qualquer conclusão quanto à duração adequada da eficácia relativa ao Fiprex. Além disso, a literatura disponível publicada não permitia que se chegasse a tal conclusão, na medida em que o Fiprex é qualitativa e quantitativamente diferente de outros medicamentos autorizados contendo fipronil.

Os dados de farmacovigilância apresentados pelo titular da AIM não respeitaram a norma dos dados pós-comercialização no mercado publicados e revistos pelos pares, ou seja, estudos controlados ou estudos epidemiológicos, conforme exigido pela legislação e, por conseguinte, não puderam ser considerados no âmbito desta avaliação.

Depois de rever a documentação apresentada pelo titular da AIM, o CVMP concluiu não existirem fundamentos científicos suficientes para rever as suas conclusões datadas de 11 de dezembro de 2013, e que o perfil benefício-risco global para a gama de Fiprex formulações de unção punctiforme é negativo.

Fundamentos para a recusa da concessão das autorizações de introdução no mercado e para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado existentes

Considerando que:

- o CVMP concluiu que os dados apresentados em suporte deste pedido são adequados para sustentar a segurança de Fiprex formulações de unção punctiforme nas espécies-alvo,
- o CVMP concluiu que os dados apresentados são insuficientes para se chegar a qualquer conclusão quanto à eficácia de Fiprex, sobretudo em termos de duração da eficácia,
- o CVMP concluiu, com base nos dados apresentados em suporte deste pedido, que não é possível estabelecer um perfil benefício-risco positivo para este medicamento,

por conseguinte, o CVMP recomendou a recusa da concessão da autorização de introdução no mercado para Fiprex CAT 52,5 mg solução para unção punctiforme para gatos, Fiprex S 75 mg solução para unção punctiforme para cães, Fiprex M 150 mg solução para unção punctiforme para cães, Fiprex L 300 mg solução para unção punctiforme para cães, Fiprex XL 412,5 mg solução para unção punctiforme para cães e a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado existentes (ver Anexo I).

A condição para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado é descrita no Anexo III.

Anexo III

Condição para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de referência, deverão assegurar que a seguinte condição é cumprida pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- Devem ser fornecidos dados de eficácia adequados, de acordo com os requisitos legislativos e no que se refere às normas orientadoras relevantes do CVMP, em suporte das indicações reivindicadas para Fiprex CAT 52,5 mg solução para unção punctiforme para gatos, Fiprex S 75 mg solução para unção punctiforme para cães, Fiprex M 150 mg solução para unção punctiforme para cães, Fiprex L 300 mg solução para unção punctiforme para cães e Fiprex XL 412,5 mg solução para unção punctiforme para cães.