

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe zdravila in imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe	Živalska vrsta
Avstrija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg Lösung zum Auftropfen für Katzen	Fipronil	52,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	mačke
Avstrija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	75 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Avstrija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	150 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Avstrija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	300 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Avstrija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,5 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	412,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Belgija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	mačke
Belgija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Belgija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi

¹ Dovoljenje za promet z zdravilom je bilo idano.

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe	Živalska vrsta
Belgija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Belgija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Češka republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro kočky	Fipronil	52,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	mačky
Češka republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	75 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Češka republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	150 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Češka republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	300 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Češka republika ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	412,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Danska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on løsning for katte	Fipronil	52,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	mačky
Danska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg spot- on løsning for hunde	Fipronil	75 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmaceutska oblika	Pot uporabe	Živalska vrsta
Danska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg spot- on løsning for hunde	Fipronil	150 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Danska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg spot- on løsning for hunde	Fipronil	300 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Danska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,5 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	412,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Grčija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για γάτες	Fipronil	52,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	mačke
Grčija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	75 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Grčija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	150 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Grčija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	300 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Grčija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,50 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	412,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Irska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	mačke

Država članica EU/EGP	Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe	Živalska vrsta
Irska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	75 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Irska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	150 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Irska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	300 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Irska	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Italija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg soluzione spot-on per gatti	Fipronil	52,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	mačke
Italija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	75 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Italija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	150 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Italija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	300 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Italija	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,5 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	412,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe	Živalska vrsta
Nizozemska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	mačke
Nizozemska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Nizozemska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Nizozemska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Nizozemska ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Španija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex GATOS 52,5 mg solución spot-on para gatos	Fipronil	52,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	mačke
Španija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex 75 mg solución spot-on para perros pequeños	Fipronil	75 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Španija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex 150 mg solución spot-on para perros medianos	Fipronil	150 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe	Živalska vrsta
Španija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex 300 mg solución spot-on para perros grandes	Fipronil	300 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Španija ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex 412,5 mg solución spot-on para perros muy grandes	Fipronil	412,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Slovaška	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52,5 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu mačiek	Fipronil	52,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	mačke
Slovaška	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	75 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Slovaška	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	150 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Slovaška	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	300 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Slovaška	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412,5 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	412,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Združeno kraljestvo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	mačke
Združeno kraljestvo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex S 75 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	75 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi

Država članica EU/EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe	Živalska vrsta
Združeno kraljestvo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex M 150 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	150 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Združeno kraljestvo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex L 300 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	300 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi
Združeno kraljestvo	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Poljska	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412,5 mg	kožni nanos, raztopina	nanos na kožo	psi

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in začasen umik obstoječih dovoljenj

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil Fiprex CAT 52,5 mg kožni nanos, raztopina za mačke, Fiprex S 75 mg kožni nanos, raztopina za pse, Fiprex M 150 mg kožni nanos, raztopina za pse, Fiprex L 300 mg kožni nanos, raztopina za pse, in Fiprex XL 412,5 mg kožni nanos, raztopina za pse (*glejte Prilogo I*)

1. Uvod

Zdravilo Fiprex je formulacija za kožni nanos, ki vsebuje zdravilno učinkovino fipronil (farmakoterapevtska skupina: ektoparazitiki za lokalno uporabo). Na voljo je pet različic zdravila, od tega ena za mačke (52,5 mg) ter štiri za pse različnih velikosti (majhne, srednje velike, velike in zelo velike) z jakostjo 75, 150, 300 oziroma 412,5 mg. Koncentracija zdravilne učinkovine, fipronila, je v vseh primerih 75 mg/ml, prostornina enoodmerne pipete pa je različna.

Različice zdravila za uporabo pri psih so bile v referenčni državi članici Češki republiki že odobrene decembra 2011, različico za mačke pa so odobrili kasneje, in sicer maja 2012. Vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom so bile zadevnim državam članicam predložene po postopku z medsebojnim priznavanjem. Pravna podlaga za vlogo je bil člen 13a Direktive 2001/82/ES, kar pomeni, da so se sklicevali na dobro uveljavljeno uporabo. Med postopkom je prišlo do nesoglasja med referenčno državo članico in zadevno državo članico Irsko glede zadostnosti podatkov, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil v podporo učinkovitosti in varnosti zdravila pri ciljnih živalskih vrstah. Zadevna država članica, ki je izrazila pomisleke, je menila, da bi izdaja dovoljenja za promet z zdravilom Fiprex lahko pomenila morebitno resno tveganje za zdravje živali, saj varnost in učinkovitost zdravila pri ciljnih živalskih vrstah nista bili zadovoljivo dokazani. Zadeva je bila zato napotena na odbor CVMP.

Odbor CVMP so zaprosili, naj poda mnenje o pomislekih, ki jih je izrazila omenjena zadevna država članica, in ugotovi, kakšno je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Fiprex.

2. Ocena predloženih podatkov

2.1. Varnost za ciljne živalske vrste

Odbor je na podlagi splošno priznane dobro uveljavljene uporabe, ki jo je imetnik dovoljenja za promet v vlogi podprl z dokazi iz javno dostopne literature, zaključil, da je varnost zdravila pri ciljnih živalskih vrstah zadovoljivo dokazana. Čeprav so med zdravilom Fiprex in drugimi zdravili za kožni nanos z vsebnostjo fipronila, navedenimi v objavljeni literaturi, obstajale razlike v formulaciji in odmerkih, za ta zdravila velja, da jih živali običajno dobro prenašajo in imajo širok terapevtski indeks. Podatkov o varnosti iz obdobja trženja (povezanih z redno posodobljenimi poročili o varnosti zdravila in podatki o obsegu prodaje), ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ni bilo mogoče upoštevati, saj so se ti podatki nanašali tudi na zdravila, ki niso bila zajeta v tem napotitvenem postopku.

2.2. Dokazi v podporo učinkovitosti

Ob upoštevanju pravne podlage za vlogo, ki je bila dobro uveljavljena uporaba, se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pri dokazovanju učinkovitosti zdravila skliceval na objavljeno literaturo. Literatura, na katero se je skliceval imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, se nanaša na zdravila, ki se kvantitativno razlikujejo glede zdravilne učinkovine ter kvalitativno in kvantitativno

glede pomožnih snovi. Odbor CVMP je menil, da razlike v formulaciji med zdravili za kožni nanos lahko vplivajo na učinkovitost, še zlasti na trajanje učinkovitosti. Te razlike je vsaj delno mogoče pripisati vplivu formulacije na hitrost in/ali obseg kožne absorpcije ter porazdelitve fipronila. Menil je tudi, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni uspel dovolj dobro premostiti razlik med formulacijami zdravil, navedenih v objavljeni literaturi, in formulacijo zdravila Fiprex. Zato je zaključil, da z ekstrapolacijo podatkov iz objavljene literature ni mogoče ugotoviti, kakšen je profil učinkovitosti zdravila Fiprex.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil lastniške klinične študije, v katerih so proučevali učinkovitost zdravila Fiprex za kožni nanos (zadevnega zdravila) ter zdravila Fiprex v obliki pršila (ki ni predmet tega postopka) proti bolham in klopi pri psih in mačkah. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je poročila o študijah za namene pregleda v okviru tega napotitvenega postopka precej priredil. Dokumentacijo z neobdelanimi podatki je predložil ločeno. Po pregledu teh podatkov je zaključil, da izvedba študij ni bila dovolj zanesljiva in da rezultati niso dovolj prepričljivi, da bi lahko lastniške podatke imetnika dovoljenja za promet z zdravilom upoštevali pri oceni klinične učinkovitosti zdravila Fiprex za kožni nanos.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil tudi študijo za primerjavo fizikalno-kemijskih lastnosti več različnih zdravil za kožni nanos, ki vsebujejo fipronil, vključno z zdravilom Fiprex in izvirnim zdravilom. Študija je vključevala osnovne preskuse za oceno lastnosti, kot sta čas sušenja različnih zdravil in njihova razporeditev po površini *in vitro*. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni zadovoljivo utemeljil, zakaj naj bi bil rezultat te študije posebej pomemben za opredelitev farmakoloških lastnosti in s tem tudi klinične učinkovitosti zdravila Fiprex v primerjavi z drugimi zdravili za kožni nanos, ki vsebujejo fipronil. Odbor CVMP zato ni mogel zaključiti, da je ugotovitve raziskav *in vitro* imetnika dovoljenja za promet z zdravilom mogoče upoštevati tudi pri pogojih *in vivo* ali pri pričakovani učinkovitosti zdravil.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Zdravilo Fiprex v obliki raztopin za kožni nanos za pse in mačke vsebuje fipronil. Za zdravilo je bila predložena vloga za postopek z medsebojnim priznavanjem, za katero je bila pravna podlaga dobro uveljavljena uporaba (člen 13a Direktive 2001/82/ES).

Neposredna terapevtska korist

Fipronil je ektoparazitik, ki se v različnih odobrenih zdravilih lahko uporablja za preprečevanje in zdravljenje infestacij z bolhami pri psih in mačkah, kot del strategije zdravljenja za nadzor alergijskega dermatitisa, ki ga povzročajo bolhe, in za nadzor infestacij s tekuči (*Mallophaga*). Nekatera odobrena zdravila, ki vsebujejo fipronil, se lahko uporabljajo tudi za zdravljenje in preprečevanje infestacij s klopi pri psih. Bolhe so obligatni paraziti, ki jih pogosto v domove prinašajo mačke in psi. Klopi so obligatni paraziti, ki na živali in ljudi prenašajo bolezni, kot je limska borelioza. Zdravila za kožni nanos, ki vsebujejo fipronil, so uporabniku prijazna sredstva za obvladovanje infestacij z bolhami in klopi pri navedenih hišnih živalskih vrstah ter kasnejših zapletov, ki jih ti paraziti lahko povzročijo pri gostiteljih in tudi lastnikih hišnih ljubljencev.

Čeprav je učinkovitost fipronila izčrpno dokumentirana, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zaradi kvantitativnih in kvalitativnih razlik v primerjavi z zdravili, navedenimi v literaturi, ni uspel podrobneje utemeljiti trditve o učinkovitosti svoje formulacije. Odbor CVMP je menil, da razlike v formulaciji med zdravili za kožni nanos lahko vplivajo na učinkovitost, kar dokazuje vrsta nekoliko različnih trditve glede takojšnje in dolgotrajne učinkovitosti drugih odobrenih zdravil za kožni nanos. Pri lastniških kliničnih študijah, opravljenih z zdravilom Fiprex, so odkrili velike pomanjkljivosti, zato so

bili ti podatki ocenjeni kot nezanesljivi. Profila učinkovitosti formulacije zdravila Fiprex za kožni nanos zato ni bilo mogoče opredeliti.

Ocena tveganja

Kakovosti in varnosti (razen varnosti pri ciljnih živalskih vrstah) zdravila Fiprex v tem napotitvenem postopku niso obravnavali.

Odbor je na podlagi splošno priznane dobro uveljavljene uporabe, ki jo je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vlogi podprl z dokazi iz javno dostopne literature, zaključil, da je bila varnost zdravila pri ciljnih živalskih vrstah kljub razlikam v formulaciji med zdravilom, za katerega je bila predložena vloga, in zdravili iz objavljene literature, zadovoljivo dokazana.

Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Razmerja med tveganji in koristmi zdravila Fiprex še naprej ni mogoče določiti, saj ni na voljo zadostnih podatkov, s katerimi bi utemeljili predlagane indikacije.

Zaključek

Odbor CVMP je na podlagi vseh predloženih podatkov potrdil, da zdravilo Fiprex ne pomeni tveganja z vidika varnosti za ciljne živalske vrste, vendar je zaključil, da s podatki, ki so bili predloženi za zdravilo Fiprex, ni mogoče zadovoljivo utemeljiti predlaganih indikacij in da razmerje med tveganji in koristmi trenutno ni ugodno.

4. Postopek ponovnega pregleda

Razlogi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za zahtevo za ponoven pregled mnenja odbora CVMP z dne 11. decembra 2013 so bili osredotočeni na dejavnike, ki se upoštevajo pri ugotavljanju „dobro uveljavljene veterinarske uporabe sestavin zdravila za uporabo v veterinarski medicini“, pri čemer so v glavnem sledili razdelkom pod Naslovom III Priloge I k Direktivi 2001/82/ES (Direktiva 2009/9/ES).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel, da so izpolnjena vsa potrebna merila iz člena 13a Direktive 2001/82/ES (dobro uveljavljena uporaba). Predloženi so bili bibliografski podatki za obravnavo vseh vidikov ocene varnosti in/ali učinkovitosti zdravila za predlagano indikacijo pri ciljnih živalskih vrstah pri dajanju po predlagani poti uporabe in režimu odmerjanja.

Po mnenju imetnika dovoljenja za promet z zdravilom so predložena objavljena poročila podala zadostna zagotovila glede varnosti in učinkovitosti različnih zdravil za kožni nanos, ki vsebujejo fipronil, tako da kakršne koli kvantitativne razlike v vsebnosti zdravilne učinkovine ali kvantitativne/kvalitativne razlike v vsebnosti pomožnih snovi med zdravili ne bi vodile do drugačnih zaključkov glede varnosti ali učinkovitosti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se ni strinjal s predhodnim zaključkom odbora CVMP, da bi razlike v formulaciji med zdravilom Fiprex in drugimi zdravili, ki vsebujejo fipronil, vplivale na absorpcijo, hitrost in obseg porazdelitve ter obstojnost zdravilne učinkovine pri ciljnih živalskih vrstah. Zato je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil primerjavo razlik v formulaciji med različnimi zdravili, ki vsebujejo fipronil, in izpostavil podobnosti v njihovih indikacijah. Glavni argument, ki ga je izpostavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je bil, da je insekticidno delovanje zelo dobro pri psih in mačkah, ne glede na formulacijo; zdravila učinkujejo do 8 tednov pri psih in do 5 tednov pri mačkah. Kar zadeva klope, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zatrdil, da je na podlagi podatkov za *Rhipicephalus* spp. mogoče potrditi 4-tedensko akaricidno delovanje. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izpostavil tudi študije, predložene za različna generična

zdravila, ki kažejo, da je vsako od zdravil kljub razlikam v vsebnosti pomožnih snovi imelo sprejemljivo učinkovitost v primerjavi z originatorskim zdravilom na trgu EU.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da se je odbor CVMP napačno odločil, ko ni želel oceniti predloženih farmakovigilancijskih podatkov, povezanih z drugimi odobrenimi zdravili, ki vsebujejo fipronil in jih izdeluje ista farmacevtska družba, ki izdeluje tudi zdravilo Fiprex (tj. Vet-Agro). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izpostavil odstavek 3.5 Naslova III Direktive 2009/9/ES, ki navaja: „Izkušnje z drugimi zdravili po dajanju na trg, ki vsebujejo enake sestavine, so zlasti pomembne, zato vlagatelji to še posebej poudarijo.“

Zaključki odbora CVMP po ponovnem pregledu

Odbor CVMP je proučil podrobne razloge za ponoven pregled, ki jih je predstavila družba Vet-Agro Trading Sp. z o.o. in so bili povezani z zakonskimi pogoji za vlogo, ki temelji na dobro uveljavljeni uporabi.

Odbor je tudi potrdil, da je toksičnost zdravilne učinkovine fipronila majhna in da v zvezi z varnostjo formulacij zdravila Fiprex za kožni nanos ni nobenih posebnih zadržkov.

Kar zadeva klinično učinkovitost, objavljena literatura kaže, da lahko že manjše razlike v formulaciji znatno vplivajo na trajanje učinkovitosti zdravila. Trenutno odobrena zdravila za kožni nanos, ki vsebujejo fipronil, učinkujejo od 4 do 8 tednov proti bolham in od 1 do 4 tedne proti različnim vrstam klopotov. Odbor CVMP ni imel na voljo nobenih podatkov, da bi lahko podal zaključke glede ustreznega trajanja učinkovitosti za zdravilo Fiprex. Poleg tega tudi razpoložljiva objavljena literatura ni omogočala zaključkov o tem, saj se zdravilo Fiprex kvalitativno in kvantitativno razlikuje od drugih odobrenih zdravil, ki vsebujejo fipronil.

Farmakovigilancijski podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, niso izpolnjevali standardov za objavljene, strokovno pregledane podatke iz obdobja trženja, tj. nadzorovane študije ali epidemiološke študije, kot jih zahteva zakonodaja, zato jih ni bilo mogoče upoštevati v okviru tega ocenjevanja.

Po pregledu dokumentacije, ki jo je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je odbor CVMP zaključil, da zahteva za ponoven pregled zaključkov z dne 11. decembra 2013 ni bila zadovoljivo znanstveno utemeljena in da je splošno razmerje med tveganji in koristmi za različne formulacije zdravila Fiprex za kožni nanos negativno.

Podlaga za zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in začasen umik obstoječih dovoljenj

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je menil, da so podatki, ki so bili predloženi v podporo tej vlogi, zadostni za potrditev varnosti formulacij zdravila Fiprex za kožni nanos pri ciljnih živalskih vrstah;
- odbor CVMP je menil, da predloženi podatki ne zadoščajo za sprejetje sklepa o učinkovitosti zdravila Fiprex, zlasti glede trajanja učinkovitosti;
- odbor CVMP je na podlagi podatkov, predloženih v podporo tej vlogi, menil, da ni mogoče dokazati, da je razmerje med tveganji in koristmi za to zdravilo pozitivno,

je odbor CVMP zato priporočil zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila Fiprex CAT 52,5 mg kožni nanos, raztopina za mačke, Fiprex S 75 mg kožni nanos, raztopina za pse, Fiprex M 150 mg kožni nanos, raztopina za pse, Fiprex L 300 mg kožni nanos, raztopina za pse

in Fiprex XL 412,5 mg kožni nanos, raztopina za pse, ter začasen umik obstoječih dovoljenj (glejte Prilogo I).

Pogoj za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom je opredeljen v Prilogi III.

Priloga III

Pogoj za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom

Pristojni nacionalni organi, ki jih usklajuje referenčna država članica, morajo zagotoviti, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpolni naslednji pogoj:

- predložiti je treba ustrezne podatke o učinkovitosti, skladne z zakonskimi zahtevami in zadevnimi smernicami odbora CVMP, ki podpirajo predlagane indikacije za zdravila Fiprex CAT 52,5 mg kožni nanos, raztopina za mačke, Fiprex S 75 mg kožni nanos, raztopina za pse, Fiprex M 150 mg kožni nanos, raztopina za pse, Fiprex L 300 mg kožni nanos, raztopina za pse, in Fiprex XL 412,5 mg kožni nanos, raztopina za pse.