

Allegato I

Elenco dei nomi di fantasia, della forma farmaceutica, dei dosaggi del medicinale veterinario, delle specie di destinazione, delle vie di somministrazione e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro dell'UE/del SEE	Richiedente/Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazioni	Specie animale
Austria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex CAT 52,5 mg Lösung zum Auftropfen für Katzen	Fipronil	52.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Gatti
Austria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex S 75 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	75 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Austria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex M 150 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	150 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Austria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex L 300 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	300 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Austria ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex XL 412,5 mg Lösung zum Auftropfen für Hunde	Fipronil	412.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Belgio	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Gatti
Belgio	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex S 75 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Belgio	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex M 150 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani

¹ Autorizzazione all'immissione concessa

Stato membro dell'UE/del SEE	Richiedente/Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione	Specie animale
Belgio	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex L 300 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Belgio	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Repubblica ceca ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex CAT 52,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro kočky	Fipronil	52.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Gatti
Repubblica ceca ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex S 75 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	75 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Repubblica ceca ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex M 150 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	150 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Repubblica ceca ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex L 300 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	300 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Repubblica ceca ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex XL 412,5 mg roztok pro nakapání na kůži spot-on pro psy	Fipronil	412.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Danimarca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on løsning for katte	Fipronil	52.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Gatti
Danimarca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex S 75 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	75 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani

Stato membro dell'UE/del SEE	Richiedente/Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione	Specie animale
Danimarca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex M 150 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	150 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Danimarca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex L 300 mg spot- on løsning for hunde	Fipronil	300 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Danimarca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex XL 412,5 mg spot-on løsning for hunde	Fipronil	412.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Grecia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex CAT 52,5 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για γάτες	Fipronil	52.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Gatti
Grecia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex S 75 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	75 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Grecia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex M 150 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	150 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Grecia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex L 300 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	300 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Grecia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex XL 412,50 mg Διάλυμα για επίχυση σε σημείο (spot-on) για σκύλους	Fipronil	412.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Irlanda	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Gatti

Stato membro dell'UE/del SEE	Richiedente/Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione	Specie animale
Irlanda	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex S 75 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Irlanda	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex M 150 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Irlanda	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex L 300 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Irlanda	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Italia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex CAT 52,5 mg soluzione spot-on per gatti	Fipronil	52.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Gatti
Italia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex S 75 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	75 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Italia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex M 150 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	150 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Italia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex L 300 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	300 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Italia	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex XL 412,5 mg soluzione spot-on per cani	Fipronil	412.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani

Stato membro dell'UE/del SEE	Richiedente/Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione	Specie animale
Paesi Bassi ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex CAT 52,5 mg spot-on oplossing voor katten	Fipronil	52.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Gatti
Paesi Bassi ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex S 75 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	75 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Paesi Bassi ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex M 150 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	150 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Paesi Bassi ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex L 300 mg spot- on oplossing voor honden	Fipronil	300 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Paesi Bassi ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex XL 412,5 mg spot-on oplossing voor honden	Fipronil	412.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Spagna ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex GATOS 52,5 mg solución spot-on para gatos	Fipronil	52.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Gatti
Spagna ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex 75 mg solución spot-on para perros pequeños	Fipronil	75 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Spagna ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex 150 mg solución spot-on para perros medianos	Fipronil	150 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani

Stato membro dell'UE/del SEE	Richiedente/Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione	Specie animale
Spagna ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex 300 mg solución spot-on para perros grandes	Fipronil	300 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Spagna ¹	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex 412,5 mg solución spot-on para perros muy grandes	Fipronil	412.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Repubblica slovacca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex CAT 52,5 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu mačiek	Fipronil	52.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Gatti
Repubblica slovacca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex S 75 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	75 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Repubblica slovacca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex M 150 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	150 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Repubblica slovacca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex L 300 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	300 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Repubblica slovacca	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex XL 412,5 mg na vonkajšiu aplikáciu na kožu pre psov	Fipronil	412.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Regno Unito	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex CAT 52.5 mg spot-on solution for cats	Fipronil	52.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Gatti
Regno Unito	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex S 75 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	75 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani

Stato membro dell'UE/del SEE	Richiedente/Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione	Specie animale
Regno Unito	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex M 150 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	150 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Regno Unito	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex L 300 mg spot- on solution for dogs	Fipronil	300 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani
Regno Unito	VET-AGRO TRADING Sp. z o.o. Mełgiewska str. 18, 20-234 Lublin, Polonia	Fiprex XL 412.5 mg spot-on solution for dogs	Fipronil	412.5 mg	Soluzione spot-on	Spot-on	Cani

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio e della sospensione delle attuali autorizzazioni all'immissione in commercio

Sintesi generale della valutazione scientifica di Fiprex CAT 52,5 mg soluzione spot-on per gatti, Fiprex S 75 mg soluzione spot-on per cani, Fiprex M 150 mg soluzione spot-on per cani, Fiprex L 300 mg soluzione spot-on per cani e Fiprex XL 412,5 mg soluzione spot-on per cani (vedere Allegato I)

1. Introduzione

Fiprex è una formulazione spot-on contenente il principio attivo fipronil (gruppo farmacoterapeutico: ectoparassitocidi per uso topico). Il medicinale consta di cinque presentazioni, di cui una per gatti (52,5 mg) e quattro per cani di diversa taglia (S, M, L, XL), corrispondenti rispettivamente a 75, 150, 300 e 412,5 mg. In ogni caso la concentrazione del principio attivo, fipronil, è sempre la stessa (75 mg/ml), mentre varia il volume della pipetta monodose.

Le presentazioni destinate all'uso nei cani sono autorizzate nello Stato membro di riferimento, la Repubblica ceca, dal dicembre 2011 mentre il prodotto per gatti è stato autorizzato in questo paese nel maggio 2012. Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio sono state trasmesse agli Stati membri interessati attraverso la procedura di mutuo riconoscimento. La base giuridica della domanda era l'articolo 13*bis* della direttiva 2001/82/CE, con riferimento all'impiego ben noto. Durante la procedura, sono emersi disaccordi tra lo Stato di riferimento e uno Stato membro interessato, l'Irlanda, in merito all'adeguatezza dei dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) a sostegno dell'efficacia e della sicurezza degli animali di destinazione. Gli Stati membri interessati contrari alla domanda ritenevano che l'autorizzazione di Fiprex potesse presentare un potenziale grave rischio per la salute degli animali poiché la sicurezza degli animali di destinazione e l'efficacia del prodotto non erano state sufficientemente dimostrate. Di conseguenza, la questione è stata riferita al CVMP.

Il CVMP è stato interpellato per fornire un parere sui dubbi sollevati dallo Stato membro interessato e per stabilire in via conclusiva il rapporto rischi/benefici per Fiprex.

2. Valutazione dei dati presentati

2.1. Sicurezza dell'animale di destinazione

Sulla base dell'impiego ben noto accettato, corroborato nella domanda di autorizzazione del titolare dell'AIC tramite riferimenti alla letteratura pubblicata, il comitato ha potuto concludere che la sicurezza degli animali di destinazione era stata adeguatamente dimostrata. Nonostante le differenze di formulazione e dosaggio tra Fiprex e altri prodotti spot-on contenenti fipronil citati nella letteratura pubblicata, è assodato che tali prodotti sono generalmente ben tollerati e hanno un ampio margine di sicurezza. Non è stato possibile tener conto dei dati di sicurezza post-immissione presentati dal titolare dell'AIC (concernenti le relazioni periodiche di aggiornamento sulla sicurezza e i dati relativi al volume di vendite), poiché facevano riferimento a prodotti estranei all'ambito di applicazione della presente procedura di deferimento.

2.2. Prove a sostegno dell'efficacia

In linea con la base giuridica della domanda, vale a dire l'impiego ben noto, il titolare dell'AIC ha citato la letteratura pubblicata per dimostrare l'efficacia del prodotto. La letteratura citata dal titolare dell'AIC riguarda prodotti che sono quantitativamente diversi in relazione al principio attivo e qualitativamente

e quantitativamente diversi in relazione agli eccipienti. Il CVMP ritiene che le differenze di formulazione tra i prodotti spot-on possono avere un impatto sull'efficacia, in particolare in termini di durata della stessa. Tali differenze potrebbero, almeno in parte, essere attribuite all'effetto della formulazione sulla proporzione e/o sull'entità dell'assorbimento e della distribuzione cutanei di fipronil. Il CVMP è del parere che il titolare dell'AIC abbia inopportunamente compensato la differenza tra le formulazioni dei prodotti citati nella letteratura pubblicata e la formulazione di Fiprex. Pertanto, il CVMP conclude che non è possibile stabilire il profilo relativo all'efficacia di Fiprex estrapolando i dati dalla letteratura pubblicata.

Il titolare dell'AIC ha presentato studi clinici propri, nell'ambito dei quali è stata esaminata l'efficacia di Fiprex spot-on (il prodotto interessato) e Fiprex spray (un medicinale non interessato dalla presente procedura) contro le infestazioni da pulci e zecche in cani e gatti. Le relazioni degli studi sono state rielaborate in maniera massiccia dal titolare dell'AIC in vista della revisione durante la presente procedura di deferimento. I dati grezzi sono stati messi a disposizione in una documentazione distinta. Dopo aver esaminato questi dati, il CVMP ha concluso che gli studi non sono stati condotti in maniera sufficientemente robusta e che i risultati non sono abbastanza affidabili per poter tener conto dei dati proprietari del titolare dell'AIC in relazione all'efficacia clinica di Fiprex spot-on.

Il titolare dell'AIC ha inoltre presentato uno studio condotto per confrontare le proprietà fisicochimiche di una serie di prodotti spot-on a base di fipronil, compresi Fiprex e il prodotto pioniere. Questo studio comprendeva una serie di test di base intesi a misurare caratteristiche quali il tempo di asciugatura e la propagazione superficiale dei vari prodotti *in vitro*. Il titolare dell'AIC non ha adeguatamente chiarito le ragioni per cui l'esito di questo studio sia particolarmente rilevante per la definizione delle proprietà farmacologiche, e quindi dell'efficacia clinica, di Fiprex rispetto ad altri prodotti spot-on contenenti fipronil. Di conseguenza, il CVMP non può concludere che i risultati delle indagini *in vitro* del titolare dell'AIC possono essere applicati alla situazione *in vivo* o all'efficacia attesa dei prodotti.

3. Valutazione del rapporto rischi/benefici

Introduzione

Le soluzioni spot-on Fiprex per cani e gatti contengono fipronil. È stata presentata una domanda per una procedura di mutuo riconoscimento, utilizzando la base giuridica dell'impiego ben noto (articolo 13bis della direttiva 2001/82/CE).

Beneficio terapeutico diretto

Fipronil è un ectoparassitocida che, a seconda del prodotto approvato, può essere usato per la prevenzione e il trattamento delle infestazioni da pulci in cani e gatti, per il controllo della dermatite allergica da pulci nell'ambito di una strategia terapeutica nonché per il controllo delle infestazioni da pidocchi pungitori. A seconda del prodotto approvato, Fipronil può essere usato anche per il trattamento e la prevenzione delle infestazioni da zecche nei cani. Le pulci sono parassiti obbligati comunemente introdotti nelle abitazioni da cani e gatti domestici. Le zecche sono parassiti obbligati vettori di malattie negli animali e nell'uomo (per esempio, malattia di Lyme). I prodotti spot-on a base di fipronil offrono una comoda soluzione per il trattamento di infestazioni da pulci e zecche nelle summenzionate specie di animali domestici, oltre che per la gestione delle complicazioni che questi parassiti possono causare sia nell'ospite che nel proprietario dell'animale.

Benché l'efficacia di fipronil sia documentata, il titolare dell'AIC non è stato in grado di perfezionare le rivendicazioni relative all'efficacia della sua formulazione, a causa delle differenze quantitative e qualitative rispetto ai prodotti citati nella letteratura pubblicata. Il CVMP è del parere che le differenze di formulazione tra prodotti spot-on possano influire sull'efficacia, come emerge dalla gamma di dichiarazioni specifiche concernenti l'efficacia immediata e persistente per altri prodotti spot-on

approvati. Dal momento che negli studi clinici condotti su Fiprex dalla ditta produttrice sono state individuate significative lacune, questi dati non sono stati giudicati attendibili. Pertanto, non è stato possibile stabilire il profilo di efficacia della formulazione per Fiprex spot-on.

Valutazione del rischio

Nell'ambito della presente procedura di deferimento non sono state valutate la qualità e la sicurezza di Fiprex (fatta eccezione per la sicurezza degli animali di destinazione).

Sulla base dell'impiego ben noto accettato, corroborato nella domanda di autorizzazione del titolare dell'AIC tramite riferimenti alla letteratura pubblicata, il comitato ha potuto concludere che la sicurezza degli animali di destinazione era stata adeguatamente dimostrata, nonostante la differenza di formulazione tra il medicinale candidato e i prodotti menzionati nella letteratura pubblicata.

Valutazione del rapporto rischi/benefici

In assenza di dati adeguati che giustifichino le indicazioni proposte non è possibile trarre conclusioni in merito al rapporto rischi/benefici di Fiprex.

Conclusione

Il CVMP, pur avendo riconosciuto che Fiprex non rappresenta un rischio per la sicurezza degli animali di destinazione, ha concluso, sulla base dell'insieme dei dati presentati, che le informazioni fornite per Fiprex non sono sufficienti a giustificare in maniera adeguata le indicazioni proposte e che il rapporto rischi/benefici per il momento non è favorevole.

4. Procedura di riesame

I motivi del riesame del parere del CVMP dell'11 dicembre 2013 presentati dal titolare dell'AIC vertevano sui fattori da considerare per stabilire "che i componenti di un medicinale veterinario sono d'impiego veterinario ben noto", prevalentemente attenendosi alle voci contenute nel titolo III dell'allegato I alla direttiva 2001/82/CE (direttiva 2009/9/CE).

Il titolare dell'AIC ha dichiarato che tutti i criteri necessari sono stati soddisfatti ai sensi dell'articolo 13*bis* della direttiva 2001/82/CE (impiego ben noto). Sono stati forniti dati bibliografici a copertura di tutti gli aspetti della valutazione di sicurezza e/o efficacia del medicinale per l'indicazione proposta nelle specie di destinazione, utilizzando la via di somministrazione e il regime posologico proposti.

Secondo il titolare dell'AIC, le relazioni pubblicate presentate forniscono una spiegazione sufficiente in relazione alla sicurezza e all'efficacia dei vari prodotti spot-on a base di fipronil, tale per cui le eventuali differenze quantitative in termini di contenuto di principio attivo o le differenze quantitative/qualitative in termini di contenuto di eccipienti tra i prodotti non determinerebbero esiti diversi per quanto concerne la sicurezza o l'efficacia.

Il titolare dell'AIC è in disaccordo con la precedente conclusione del CVMP secondo cui le differenze nella formulazione tra Fiprex e altri medicinali a base di fipronil influenzerebbero l'assorbimento, la proporzione e l'entità della distribuzione, oltre che la persistenza del principio attivo nelle specie di destinazione. A tal fine, il titolare dell'AIC ha presentato un confronto delle differenze di formulazione tra vari prodotti a base di fipronil, evidenziandone le somiglianze a livello di indicazioni. Il principale aspetto sottolineato dal titolare dell'AIC è stato che l'attività insetticida è elevata sia nei cani che nei gatti, indipendentemente dalla formulazione: i medicinali sono infatti efficaci fino a 8 settimane nei cani e fino a 5 settimane nei gatti. Quanto alle zecche, il titolare dell'AIC ha affermato che i dati riferiti a *Rhipicephalus* spp. consentivano di stabilire un periodo di attività acaricida di 4 settimane. Il titolare dell'AIC ha inoltre citato studi presentati per conto di vari medicinali generici, da cui emerge che per

ogni prodotto era stata dimostrata un'efficacia accettabile rispetto al medicinale originale commercializzato nell'UE, nonostante le differenze nel contenuto degli eccipienti.

Il titolare dell'AIC ha l'impressione che il CVMP si sia rifiutato a torto di valutare i dati di farmacovigilanza presentati relativi ad altri medicinali autorizzati contenenti fipronil e fabbricati dalla stessa ditta che produce Fiprex (ossia Vet-Agro). Al riguardo il titolare dell'AIC ha invocato il punto 3.5 del titolo III della direttiva 2009/9/CE, che così recita: *"L'esperienza successiva all'immissione in commercio acquisita con altri prodotti contenenti gli stessi componenti assume particolare rilievo e i richiedenti le attribuiscono particolare importanza."*

Conclusioni del CVMP dopo il riesame

Il CVMP ha valutato le motivazioni dettagliate per il riesame presentate da Vet-Agro Trading Sp. z o.o. in relazione ai requisiti di legge per una domanda basata sull'impiego ben noto.

Il comitato ha altresì confermato che il principio attivo fipronil possiede un basso ordine di tossicità e che le formulazioni di Fiprex spot-on non destano timori specifici per la sicurezza.

Quanto all'efficacia clinica, la letteratura pubblicata dimostra che persino differenze minime nella formulazione possono avere un impatto significativo sulla durata dell'efficacia del prodotto. La durata dell'efficacia dei prodotti spot-on a base di fipronil attualmente autorizzati va da 4 a 8 settimane per le pulci e da 1 a 4 settimane per varie specie di zecche. Il CVMP non disponeva di dati per trarre conclusioni circa una durata appropriata dell'efficacia per Fiprex. Inoltre, la letteratura pubblicata disponibile non permetteva di trarre conclusioni in tal senso, poiché Fiprex è diverso, dal punto di vista sia qualitativo che quantitativo, da altri prodotti autorizzati contenenti fipronil.

I dati di farmacovigilanza trasmessi dal titolare dell'AIC non soddisfacevano lo standard dei dati di post-immissione pubblicati e rivisti da pari, vale a dire studi controllati o studi epidemiologici, come richiesto dalla legislazione, e pertanto non è stato possibile tenerne conto ai fini della presente valutazione.

Dopo aver riesaminato la documentazione presentata dal titolare dell'AIC, il CVMP ha concluso che non vi sono motivi scientifici sufficienti per rivedere le sue conclusioni dell'11 dicembre 2013 e che il rapporto rischi/benefici complessivo per la gamma di formulazioni spot-on di Fiprex è negativo.

Motivi del rifiuto delle autorizzazioni all'immissione in commercio e della sospensione delle attuali autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che

- il CVMP ha ritenuto che i dati presentati a sostegno della presente domanda dimostrano adeguatamente la sicurezza delle formulazioni spot-on di Fiprex nelle specie di destinazione;
- il CVMP ha ritenuto che i dati presentati sono insufficienti per trarre conclusioni in merito all'efficacia di Fiprex, in particolare per quanto concerne la durata della stessa;
- il CVMP ha considerato che, sulla base dei dati presentati a sostegno della presente domanda, non fosse possibile stabilire un rapporto rischi/benefici positivo per questo prodotto.

Di conseguenza, il CVMP ha raccomandato di rifiutare l'autorizzazione all'immissione in commercio per Fiprex CAT 52,5 mg soluzione spot-on per gatti, Fiprex S 75 mg soluzione spot-on per cani, Fiprex M 150 mg soluzione spot-on per cani, Fiprex L 300 mg soluzione spot-on per cani e Fiprex XL 412,5 mg soluzione spot-on per cani e di sospendere le attuali autorizzazioni all'immissione in commercio (vedere Allegato I).

La condizione per la revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio è descritta nell'Allegato III.

Allegato III

Condizione per la revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Le autorità nazionali competenti, coordinate dallo Stato membro di riferimento, assicureranno l'adempimento delle condizioni seguenti da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- a sostegno delle indicazioni proposte per Fiprex CAT 52,5 mg soluzione spot-on per gatti, Fiprex S 75 mg soluzione spot-on per cani, Fiprex M 150 mg soluzione spot-on per cani, Fiprex L 300 mg soluzione spot-on per cani e Fiprex XL 412,5 mg soluzione spot-on per cani devono essere trasmessi dati appropriati sull'efficacia, in conformità con i requisiti di legge e tenendo conto delle linee guida pertinenti del CVMP.