

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af
betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for Permethrin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

1. Indføjeelse af et udsagn vedrørende "forsigtighedsforanstaltninger under graviditet" ved indikationen hovedlus

Baseret på de tilgængelige data for permethrin er den forbundne toksicitet for det ufødte barn ikke entydig, og en mulig karcinogen risiko kan ikke udelukkes fuldstændigt.

I det mindste nogle af evalueringerne udelukker ikke et karcinogent potentiale af det aktive stof permethrin. WHO/FAO-mødet (*Joint Meeting on Pesticide Residues - JMPR*) evaluerede permethrin i 1999 og konkluderede, at stoffet besidder et meget svagt onkogen potentiale, og lille sandsynlighed for onkogen potentiale hos mennesker. IARC (*the International Agency for Research on Cancer*) klassificerede permethrin som ikke klassificerbart med hensyn til karcinogenicitet hos mennesker (gruppe 3) som følge af utilstrækkelig evidens hos forsøgsdyr. Desuden vurderede US-EPA (*United States Environmental Protection Agency*) permethrin som "sandsynligvis karcinogen hos mennesker" ved oralt indtag.

På den anden side konkluderede Yamada et al. (2017) i et præklinisk studie, at permethrin sandsynligvis ikke vil medføre en øget følsomhed for udvikling af lungetumorer hos mennesker, og de individuelle sikkerhedsrapporter (ICSRs), som blev vurderet af Infectopharm, viste ingen indikation på et karcinogent potentiale.

Den systematiske gennemgang af Boffetta et al. (2018) kunne heller ikke klarlægge usikkerhederne omkring permethrins karcinogene potentiale. Baseret på de udvalgte studier i denne systemiske gennemgang, konkluderede forfatterne, at eksponering for permethrin ikke synes at indebære en kræftrisiko hos mennesker. Resultaterne vedrørende multipelt myelom og børneleukæmi er mangelfulde og inkonsekvente og kræver gentagelse i uafhængige populationer. Baseret på denne gennemgang er især risikoen for børneleukæmi derfor fortsat usikker.

Sammenfattende kan permethrins karcinogene risiko hverken bekræftes eller fuldstændig udelukkes i henhold til de tilgængelige data, som er indsendt med denne PSUSA. Selvom det sandsynligvis kan antages, især i henhold til beregningerne fremlagt af Infectopharm, at permethrins livstidsrisiko for kræft synes at være lav hos børn fra 2 måneder og voksne, når permethrin anvendes topikalt i henhold til indikationen.

Efter diskussion af risikoen for karcinogenicitet (børneleukæmi) hos børn eksponeret for pesticider in utero, baseret på studiet af Ferreira et al. (2013) i den sidste PSUSA, kan nye data tilvejebragt i denne PSUR-periode imidlertid ikke klarlægge usikkerhederne vedrørende denne risiko.

De to studier, der er nævnt af GSK (Kennedy 2005; Mytton 2007), som vurderer eksponeringen under graviditet, kunne heller ikke udelukke risikoen for fosterskader grundet begrænsningen med for små *sample sizes*. Ydermere kan der ikke drages en konklusion vedrørende det mulige karcinogenicitetspotentiale fra disse studier, da der kun blev udført en opfølgning af tilfældene i det lille studie af Kennedy 2005 (udfaldet af 113 fuldførte graviditeter med brug af permethrin).

Da det, som følge af de metodologiske begrænsninger i tidligere observationsstudier, ikke er muligt at bekræfte eller udelukke en mulig risiko for det ufødte barn, vil yderligere studier være yderst ønskelige. Muligheden for vurdering af karcinogenicitetspotentialet for permethrin-præparater i fremtidige databasestudier anses imidlertid som lille på grund af udfaldets lange latenstid, den lave eksponering under graviditet, behovet for at linke mellem data fra mor og barn samt lægemidlernes udleveringsstatus i lande med relevante databaser.

Sammenfattende kan en mulig risiko for det ufødte barn ikke fuldstændig udelukkes i henhold til de præsenterede data.

Når det gælder brug af permethrin under graviditet, er der derudover noget evidens, der viser en reduktion i effekten af permethrin i forhold til behandling af hovedlus i udvalgte lande. Ydermere findes der effektive behandlingsalternativer med fysisk virkningsmekanisme ved hovedlus.

Sammenfattende berettiger de tvetydige data vedrørende en mulig fosterrisiko en sikkerhedsbaseret tilgang for at undgå fostereksposering, specielt ved denne indikation, hvor der findes alternative, mindre toksiske behandlingsmuligheder.

2. Indføjelser af et udsagn vedrørende "behandlingsvigt og resistensudvikling" ved indikationen hovedlus

Der er en høj forekomst af kdr (knockdown-resistens)-lignende gener hos hovedlus, der er forbundet med en øget permethrintolerance eller -resistens. Der er dog ikke en klar sammenhæng mellem denne genotype og succesraten ved behandling af hovedlus. I mange tilfælde er det uklart, om behandlingssvigt skyldes lusens tilpasning eller om det skyldes forkert applikation eller reinfestation. Problemer med behandlingssvigt bør imidlertid afspejles i en advarsel i pkt. 4.4 i produktresuméet, og der bør tages hensyn til officielle retningslinjer. Ydermere bør der indføres et udsagn vedrørende gentagen dosering i doseringsafsnittet i produktresuméet og indlægssedlen.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for permethrin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder permethrin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende permethrin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

1) Indføjelser af et udsagn vedrørende "forsigtighedsforanstaltninger under graviditet" ved indikationen hovedlus

Følgende sætning skal indføres i alle produktresuméer for indikationen hovedlus:

0,43 %; 0,5 % og 1 % permethrin (hovedlus)

Produktresumé

4.6. Graviditet og amning

Graviditet

Af sikkerhedsmæssige årsager bør brug af X under graviditet undgås, medmindre behandlingsalternativer med fysisk virkningsmekanisme ikke har haft effekt og/eller behandling med permethrin er nødvendig på grund af kvindens kliniske tilstand.

Indlægsseddel

Af sikkerhedsmæssige årsager bør du ikke bruge X under graviditet, medmindre din læge har rådet dig til at bruge det.

2) Indføjelser af et udsagn vedrørende "behandlingsvigt og resistensudvikling" ved indikationen hovedlus

0,43 %; 0,5 % og 1 % permethrin

Produktresumé

4.2. Dosering og indgivelsesmåde

Hvis der findes levende lus efter 7-10 dages behandling med permethrin, bør behandlingen med permethrin gentages. Hvis infestationen stadig er aktiv efter 14-20 dage, skal behandling med et alternativt præparat overvejes.

4.4 Advarsler og forsigtighedsregler

Behandlingsvigt og resistensudvikling

Det er observeret varierende klinisk behandlingseffekt af permethrin geografisk og over tid ved behandling af hovedlus. Faktorer forbundet med behandlingsvigt omfatter forkert dosering eller administrationsfejl, manglende samtidig behandling af personer i husstanden samt reinfestation ved kontakt med andre personer. Desuden er der set resistens over for permethrin. Der kunne imidlertid ikke fastslås nogen klar sammenhæng mellem manglende effekt og mutationer, som er kendt for at give resistens mod pyretroider. Der bør tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af pediculicider.

PIL

3. Sådan skal du bruge

Hvis der findes levende lus efter 7-10 dages behandling med permethrin, bør behandlingen med permethrin gentages. Hvis der stadig findes levende lus efter 14-20 dage, skal den behandlende læge kontaktes for vurdering af andre behandlingsmuligheder.

Bilag III
Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Maj 2019 CMDh møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	13/07/2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11/09/2019