

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet perimetriini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

### 1. Teabe "Ettevaatusabinõud raseduse ajal" lisamine peatäide ravi näidustuse puhul

Olemasolevate andmete põhjal perimetriini kohta pole võimalik teha järeldusi kaasneva toksilisuse suhtes veel sündimata lapsele ja võimalikku kantserogeensusriski ei saa täielikult välistada.

Vähemalt mõned hinnangud ei välista toimeaine perimetriin kantserogeenset potentsiaali. WHO/FAO pestitsiidijääkide-teemalises ühendnõupidamisel (*Joint Meeting on Pesticide Residue, JMPR*) 1999. aastal käsitleti perimetriini ja jõuti järeldusele, et sellel ainel on väga nõrk onkogeenne potentsiaal ning onkogeense potentsiaali tõenäosus inimestele on minimaalne. Rahvusvaheline Vähiuuringute Agentuur (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) liigitas perimetriini mitteklassifitseeritavaks kartsinogeense mõju suhtes inimestele (grupp 3), sest loomkatsetest saadud andmed olid ebapiisavad. Lisaks on Ameerika Ühendriikide Keskkonnakaitse Agentuur (*United States Environmental Protection Agency, US-EPA*) liigitanud perimetriini suukaudsel manustamisel „inimestele tõenäoliselt kantserogeenseks“.

Teisest küljest, Yamada *et al.* (2017) järeldasid mittekliinilise uuringu tulemuste põhjal, et perimetriin pigem ei suurenda inimestel kopsuvähki haigestumise tõenäosust ning Infectopharmi poolt läbitöötatud kõrvaltoimeteatiseid ei osuta kantserogeense potentsiaali olemasolule.

Veelgi enam, ka süstemaatiline ülevaade Boffetta *et al.* (2018) poolt ei lahenda määramatust perimetriini kartsinogeense potentsiaali osas. Tuginedes selle süstemaatilise ülevaate valitud uuringutele, järeldasid autorid, et kokkupuude perimetriiniga ei näi inimestel põhjustavat vähktõppe haigestumise riski suurenemist. Mitmete müeloomi ja lapseea leukeemia juhtude analüüsi tulemused ei näita tugevat seost, on vastuolulised ja seetõttu vajaks antud teema kordusuuringuid sõltumatutes populatsioonides. Seega, ka mainitud ülevaate põhjal jääb eriti lapseea leukeemia risk määramatuks.

Kokkuvõtteks võib öelda, et hetkel ei ole perimetriini kantserogeensus tõendatud ega seda ei saa ka käesoleva PSUSA raames esitatud andmete põhjal kindlalt välistada. Ehkki, eriti Infectopharmi esitatud arvutuste kohaselt võib arvatavasti eeldada, et perimetriinist tulenev eluaegne risk vähktõve tekkeks tundub olevat madal, kui ravimit kasutatakse paiksel vastavalt näidustusele alates 2 kuu vanustel lastel ja täiskasvanutel.

Vaatamata Ferreira *et al.* (2013) poolt läbi viidud uuringust tulenevale arutelule viimases PSUSAs kartsinogeensusriski (lapseea leukeemia) üle lapsel, kellel on üsasiseselt olnud eksponeeritus pestitsiididele, ei lahenanud käesoleva perioodilise ohutusaruande ajal esitatud uued andmed selle riskiga seotud määramatust.

Lisaks, kaks GSK poolt mainitud uuringut (Kennedy 2005; Mytton 2007), mis käsitlesid ravimiga kokkupuudet raseduse ajal, ei võimaldanud sündidefektide riski välistada liiga väikesearvuliste valimite tõttu. Samuti ei saa nende uuringute põhjal teha võimaliku kartsinogeensuspotsentiaali kohta lõplikke järeldusi, sest ainult ühele väikesemahulisele Kennedy poolt 2005. aastal läbi viidud uuringule (perimetriini kasutamine 113 lõpuni kantud raseduse ajal) on tehtud juhtude järelkontroll.

Kuna varasemalt läbiviidud uuringute meetodiliste piirangute tõttu ei ole võimalik selgelt kinnitada ega välistada võimalikku ohu veel sündimata lapsele, siis on edasised uuringud väga vajalikud. Siiski peetakse perimetriini sisaldavate toodete kartsinogeensuspotsentiaali hindamise võimalikkust edaspidiste andmebaasiuuringute abil madalaks, seda lõpptulemuste pika latentsiperioodi, rasedusaegse vähese eksponeerituse, emade ja laste andmete linkimise vajaduse ning ravimite väljakirjutamisstaatus tõttu vastavaid andmebaase omavates riikides.

Olemasolevate andmete põhjal ei saa hetkel kindlalt välistada võimalikku riski veel sündimata lapsele.

Seoses perimetriini kasutamisega raseduse ajal on lisaks leitud mõningaid tõendeid, mis viitavad perimetriini efektiivsuse vähenemisele peatäide ravimisel mõnedes riikides. Lisaks on peatäide jaoks olemas ka tõhusad füüsikaliselt toimivad alternatiivsed ravivõimalused.

Kokkuvõtteks võib öelda, et ebapiisavad andmed võimaliku ohu osas veel sündimata lapsele toetavad ohutuspõhist lähenemisviisi vältimaks sündimata lapse kokkupuudet perimetriiniga eriti antud näidustuse korral, millel on olemas alternatiivsed, vähem toksilised ravivõimalused.

### 2. Teabe "Ravi ebaõnnestumine ja resistentsuse väljaarenemine" lisamine peatäide ravi näidustuse puhul

Peatäidel on täheldatud kõrget resistentsusgeenide (*knockdown resistance*, kdr) esinemissagedust, mis on seotud suurenenud tolerantsuse ja resistentsusega perimetriini suhtes. Siiski selge korrelatsioon selle genotüübi ja ravi edukuse määra vahel on ebapiisav. Paljudel juhtudel on ebaselge kas ravi ebaõnnestumise põhjuseks on peatäide adapteerumine ravimiga, ravimi ebaõige kasutamine või on tegemist korduvnakatumisega. Hoolimata sellest peaksid ravi ebaõnnestumisega seotud probleemid kajastuma ravimi omaduste kokkuvõtte (SPC) hoiatusi käsitlevas punktis 4.4 ning tuleks anda juhised sellises olukorras käitumiseks. Peale selle tuleks ravimi omaduste kokkuvõtte (SPC) ja patsiendi infolehe (PIL) annustamisosasse lisada korduvannust käsitlev teave.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

### **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Perimetriini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et perimetriini sisaldavate ravimite kasu/ riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele perimetriini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)**

**1. Teabe “Ettevaatusabinõud kasutamisel raseduse ajal” lisamine peatäide ravi näidustuse puhul**

Järgmine lause tuleks lisada kõikide ravimi omaduste kokkuvõtetele, seoses peatäide näidustusega:

**0,43%; 0,5% ja 1% permetriin (peatäid)**

**Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC)**

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

**Ettevaatusabinõuna tuleb vältida {ravimi nimi} kasutamist raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui füüsiliselt toimivad ravivõimalused on osutunud ebaefektiivseteks ja/või naise kliinilise seisundi tõttu on vajalik teostada ravi permetriiniga.**

**Pakendi infoleht (PIL)**

**Ettevaatusabinõuna ei tohi te ravimit X ilma arsti soovituseta raseduse ajal kasutada.**

**2. Teabe “Ravi ebaõnnestumine ja resistentsuse väljaarenemine” lisamine peatäide ravi näidustuse puhul**

**0,43%; 0,5% ja 1% permetriin**

**Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC)**

4.2 Annustamine ja manustamisviis

**Ravi permetriiniga tuleb korrata, kui 7...10 ravipäeva järel on elusad peatäid veel leitavad. Kui infestatsioon püsib 14...20 ravipäeva möödumisel, tuleb kaaluda ravi alternatiivse tootega.**

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

**Ravi ebaõnnestumine ja resistentsuse teke**

**Aeg-ajalt ja erinevates geograafilistes piirkondades on täheldatud varieeruvusi permetriinravi edukuses peatäide ravimisel. Ravi võib ebaõnnestuda vale annustamise või manustamise, leibkonnaliikmete samaaegse ravi puudumise ja uuesti nakatumise tõttu. Lisaks on leitud resistentsus permetriini suhtes. Siiski ei ole leitud selget seost efektiivsuse puudumise ja mutatsioonide vahel, mis teadaolevalt põhjustavad püretroidresistentsust. Arvestada tuleb ametlike juhistega täiendavate ainetekasutamise osas.**

## Pakendi infoleht (PIL)

3. Kuidas kasutada

**Ravi perimetriiniga tuleb korrata, kui 7...10 ravipäeva järel on elusad peatäid veel leitavad. Kui 14...20 ravipäeva möödumisel on elusad täid veel leitavad, tuleb raviarstiga nõu pidada ning kaaluda ravi alternatiivsete meetoditega.**

### **III**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek Mai 2019
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	13.07.2019
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	11.09.2019