

Liite I
**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt perimetriiniä koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

1. Maininta käyttöaihetta päätäit koskevista "raskauden aikaisista varotoimenpiteistä"

Permetriinistä sikiölle aiheutuvasta toksisuudesta saatavissa olevat tiedot eivät ole vakuuttavia, joten mahdollista karsinogeenisuusriskiä ei voida kiistattomasti sulkea pois.

Ainakaan jotkut arvioista eivät sulje pois vaikuttavan aineen permetriinin mahdollista karsinogeenisuutta. Maailman terveysjärjestö (WHO) ja YK:n elintarvike- ja maatalousjärjestö (FAO) arvioivat perimetriiniä vuonna 1999 pitämässään torjunta-ainejäämiä käsitelleessä yhteiskokouksessa "Joint Meeting on Pesticide Residues" ja päättelivät, että kyseinen aine on hyvin heikosti onkogeeneinen ja että siitä ihmisille aiheutuvan onkogeeneisuuden mahdollisuus on vähäinen. Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos (International Agency for Research on Cancer, IARC) luokitteli permetriinin ihmiselle aiheutuvan karsinogeenisuuden suhteen luokittelemattomaksi (ryhmä 3), koska koe-eläimistä ei ole riittävästi näyttöä. Lisäksi Yhdysvaltojen ympäristönsuojeluvirasto (United States Environmental Protection Agency, US-EPA) arvioi suun kautta annetun permetriinin "todennäköisesti karsinogeeniseksi ihmiselle".

Yamada ym. (Yamada et al., 2017) toisaalta päättelivät ei-kliniisessä tutkimuksessa, että permetriini ei todennäköisesti lisää ihmisillä alttiutta keuhkokasvainten kehittymiseen, eikä Infectopharmin tekemässä haittavaikutusraporttien arvioinnissa todettu viitteitä karsinogeenisuudesta.

Myöskään Boffetta ym.:n (Boffetta et al., 2018) tekemä systemaattinen katsaus ei kyennyt ratkaisemaan permetriinin mahdolliseen karsinogeenisuuteen liittyvää epävarmuutta. Kirjoittajat päättelivät tähän systemaattiseen katsaukseen valikoitujen tutkimusten perusteella, ettei ihmisen permetriinialtistukseen näyttänyt liittyvän syöpäriskiä. Multippelia myeloomaa ja lapsuusiän leukemiaa koskevat tulokset ovat heikkoja ja ristiriitaisia, ja ne on toistettava riippumattomissa potilasjoukoissa. Näin ollen tämänkin katsauksen perusteella etenkin lapsuusiän leukemian riski on edelleen epävarma.

Yhteenvedona voidaan todeta, että permetriinin karsinogeenisuusriskiä ei ole tässä PSUSA-menettelyssä toimitettujen käytettävissä olevien tietojen perusteella osoitettu eikä sitä voida varmasti sulkea pois. Infectopharmin esittämien laskelmien perusteella voidaan todennäköisesti kuitenkin olettaa, että permetriinistä aiheutuva elinikäinen syöpäriski vaikuttaa olevan pieni lapsilla 2 kuukauden iästä lähtien sekä aikuisilla, kun valmistetta käytetään paikallisesti käyttöaiheen mukaisesti.

Edelliseen PSUSA-menettelyyn sisältyneen Ferreira ym.:n (Ferreira et al., 2013) tekemän tutkimuksen perusteella käytiin keskustelua kohdussa torjunta-aineille altistuneiden lasten karsinogeenisuusriskistä (lapsuusiän leukemia), mutta tämän PSUR-jakson aikana esitetyt uudet tiedot eivät kuitenkaan ratkaisseet tähän riskiin liittyvää epävarmuutta.

Lisäksi GSK:n mainitsemisissa kahdessa tutkimuksessa (Kennedy 2005; Mytton 2007), joissa arvioitiin raskauden aikaista altistumista, ei voitu liian pieneen otoskokoan liittyvien rajoitusten vuoksi sulkea pois synnynnäisten poikkeavuuksien riskiä. Näistä tutkimuksista ei myöskään voida tehdä mahdollista karsinogeenisuutta koskevia päätelmiä, koska tapauksia seurattiin vain Kennedyn vuonna 2005 tekemässä suppeassa tutkimuksessa (113 loppuun saakka jatkuneen raskauden lopputulosta permetriinin käytön aikana).

Sikiölle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä ei voida kiistattomasti varmistaa tai sulkea pois aiempien havainnoivien tutkimusten menetelmien rajoitusten vuoksi, joten lisätutkimukset olisivat erittäin suotavia. Mahdollisuudet selvittää permetriiniä sisältävien valmisteiden mahdollista karsinogeenisuutta myöhemmin tehtävien tietokantatutkimusten kautta katsotaan kuitenkin vähäisiksi, koska seurausten latenssiaika on pitkä, raskauden aikainen altistus on vähäistä, äitiä koskevat tiedot on yhdistettävä lapsen tietoihin ja valmisteen käyttö edellyttää lääkemääräyksen sellaisissa maissa, joissa on oleellisia tietokantoja.

Päätelmänä voidaan todeta, että kaikkien esitettyjen tietojen perusteella mahdollista riskiä sikiölle ei voida kiistattomasti sulkea pois.

Permetriinin raskauden aikaisen käytön suhteen on sitä paitsi myös havaintoja, että joissakin maissa permetriinin teho päätäiden häätöön on vähentynyt. Päätäiden häätöön on lisäksi tehokkaita mekaanisia hoitovaihtoehtoja.

Yhteenvedon voidaan todeta, että sikiölle mahdollisesti aiheutuvien riskien ristiriitaisuuden vuoksi ja turvallisuuden varmistamiseksi on etenkin tässä käyttöaiheessa aiheellista välttää sikiön altistumista ja ottaa käyttöön vähemmän toksisia hoitovaihtoehtoja.

2. Maininta käyttöaihetta päätäit koskevasta "hoidon epäonnistumisesta" ja "resistenssin kehittymisestä"

Knockdown-resistenssin (kdr) kaltaisen geenin suureen vallitsevuuteen päätäiden perimässä liittyy lisääntynyt perimetriinitoleranssi ja -resistenssi. Tämän genotyypin ja päätäiden häätöhoidon onnistumislukujen välillä ei kuitenkaan ole selkeää korrelaatiota. Monissa tapauksissa on epäselvää, johtuuko hoidon epäonnistuminen päätäiden sopeutumisesta vai valmisteen väärästä levitystavasta vai uusiutuneesta tartunnasta. Hoidon epäonnistumiseen liittyvät ongelmat on kuitenkin mainittava valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 varoituslausekkeessa, ja viralliset ohjeistot on otettava huomioon. Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen annostuskohdissa on lisäksi oltava maininta toistuvasta annostelusta.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Permetriiniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että permetriiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin permetriiniä sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

1) Maininta käyttöaihetta päätäit koskevista "raskauden aikaisista varotoimenpiteistä"

Kaikkiin valmisteyhteenvetoihin on sisällyttävä seuraava käyttöaihetta päätäit koskeva lause:

0,43 %, 0,5 % ja 1 % permetriiniä (pätäit)

Valmisteyhteenveto

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

{Kauppanimi}-valmisteen käyttöä raskauden aikana pitää varotoimenä välttää, paitsi jos mekaaniset hoitovaihtoehdot eivät ole tehonneet ja/tai naisen kliininen sairaus edellyttää permetriinihoitoa.

Pakkausseloste

Varotoimenä et saa käyttää X-valmistetta raskauden aikana, paitsi jos lääkäri niin määrää.

2) Maininta käyttöaihetta päätäit koskevasta "hoidon epäonnistumisesta" ja "resistenssin kehittymisestä"

0,43 %, 0,5 % ja 1 % permetriiniä (pätäit)

Valmisteyhteenveto

4.2 Annostus ja antotapa

Jos eläviä päätäitä löydetään vielä 7–10 päivää permetriinihoidon jälkeen, permetriinihoito pitää uusaa. Jos tartunta on aktiivinen vielä 14–20 päivän jälkeen, on harkittava vaihtoehtoista valmistetta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoidon epäonnistuminen ja resistenssin kehittyminen

Pätäiden häätöhoidon onnistumisessa permetriinillä on havaittu maantieteellistä ja ajallista vaihtelua. Hoidon epäonnistumiseen liittyviä tekijöitä ovat mm. väärä annostelu tai antovirheet, muiden samassa taloudessa asuvien jättäminen hoitamatta samanaikaisesti ja ympäristökontakteista aiheutunut tartunnan uusiutuminen. Myös resistenssiä permetriinille on havaittu. Tehon puuttumisen ja pyretroidiresistenssiä aiheuttavien mutaatioiden välillä ei kuitenkaan ole varmistettu selvää korrelaatiota. Pätäitä tappavien aineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeistot pitää huomioida.

Pakkausseloste

3. Käyttötapa

Jos eläviä päätäitä löydetään vielä 7–10 päivää permetriinihoidon jälkeen, permetriinihoito pitää uusaa. Jos eläviä päätäitä löydetään vielä 14–20 päivän jälkeen, on käännyttävä hoitavan lääkärin puoleen asianmukaisen vaihtoehtoisen valmisteen harkitsemiseksi.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

| | |
|--|--------------------------------|
| CMDh:n lausunnon hyväksyminen: | CMDh:n kokous toukokuussa 2019 |
| Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille: | 13. heinäkuuta 2019 |
| Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus): | 11. syyskuuta 2019 |