

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matskýrslu PRAC um PSUR fyrir perimetrín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

1. Bæta skal inn setningu varðandi „varúðarráðstafanir á meðgöngu“ vegna ábendingar við höfuðlús.

Þau gögn sem liggja fyrir um perimetrín eru ekki afgerandi varðandi tengingu við eitúráhrif á ófædd börn og ekki er hægt að útiloka mögulega hættu á krabbameini.

Að minnsta kosti sumar matsgerðirnar útiloka ekki möguleika á krabbameinsvaldandi áhrifum virka efnisins perimetríns. Niðurstaða mats á perimetríni á sameiginlegum fundi Alþjóða heilbrigðisstofnunarinnar/Matvæla- og landbúnaðarstofnunar Sameinuðu þjóðanna (WHO/FAO) um leifar pláguueyða (Joint Meeting on Pesticide Residues, JMPR) 1999, var að það hefði mjög væg æxlisvaldandi áhrif, og að fjarlægur möguleiki væri á æxlisvaldandi áhrifum hjá mönnum. Alþjóðastofnun um krabbameinsrannsóknir (International Agency for Research on Cancer, IARC) flokkaði perimetrín sem óflokkanlegt með tilliti til krabbameinsvaldandi áhrifa hjá mönnum (Flokkur 3), vegna ónógra gagna í tilraunadýrum. Að auki hefur Umhverfisverndarstofnun Bandaríkjanna (United States Environmental Protection Agency, US-EPA) metið perimetrín til inntöku sem „líklegt til að vera krabbameinsvaldandi hjá mönnum“.

Hins vegar ályktuðu Yamada o.fl. (2017) í forklíniskri rannsókn að perimetrín muni að líkindum ekki leiða til aukningar á næmi fyrir þróun lungnaæxlis í mönnum og aukaverkanatilkynningar sem voru metnar af Infectopharm sýna engin merki um möguleg krabbameinsvaldandi áhrif.

Enn fremur gat kerfisbundin yfirferð Boffetta o.fl. (2018) ekki skorið úr um óvissuþætti varðandi möguleg krabbameinsvaldandi áhrif perimetríns. Höfundarnir ályktuðu á grundvelli þeirra rannsókna sem voru í þessari kerfisbundnu yfirferð að útsetning fyrir perimetríni virtist ekki fela í sér hættu á krabbameini í mönnum. Niðurstöður varðandi mergæxli og hvítblæði í börnum eru veikar og ósamkvæmar og krefjast endurtekinna rannsókna í óháðum þýðum. Þar af leiðandi er hættan á hvítblæði í börnum enn óþekkt, sérstaklega í ljósi þessarar yfirferðar.

Í heildina hefur hvorki verið sýnt fram á hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum perimetríns, né er hægt að útiloka hana á afgerandi hátt með þeim gögnum sem voru lögð fram í þessu PSUSA. Þó er sennilega hægt að álykta, sérstaklega vegna þeirra útreikninga sem voru lagðir fram af Infectopharm, að heildaráhætta á krabbameini vegna perimetríns virðist vera lítil hjá börnum frá 2 mánaða aldri og fullorðnum þegar það er notað útvortis samkvæmt ábendingu.

Engu að síður, í kjölfar umræðu um hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum (hvítblæði hjá börnum) hjá barni sem hefur verið útsett fyrir skordýraeitri í móðurlífi, á grundvelli rannsóknar Ferreira o.fl. (2013) í síðasta PSUSA, gátu ný gögn sem voru lögð fram á þessu PSUR tímabili ekki skorið úr um óvissuþætti varðandi þessa áhættu.

Að auki gátu rannsóknirnar tvær sem GSK vísaði í (Kennedy, 2005; Mytton, 2007), sem meta útsetningu á meðgöngu, ekki útilokað hættuna á fæðingargöllum vegna takmarkana sem tengjast of litlu þýði. Einnig er ekki hægt að draga neinar ályktanir vegna þessara rannsókna varðandi möguleg krabbameinsvaldandi áhrif, þar sem eftirfylgni var aðeins framkvæmd í litlu rannsókninni frá Kennedy, 2005 (útkoma úr 113 fullum meðgöngum við notkun perimetríns).

Þar sem það er ekki hægt að staðfesta eða útiloka mögulega hættu fyrir ófædd börn vegna takmarkana við aðferðafræði í fyrri áhorfsrannsóknum, væru frekari rannsóknir afar æskilegar. Þó verður það ekki talið raunhæft að meta möguleg krabbameinsvaldandi áhrif lyfja sem innihalda perimetrín í frekari gagnagrunnsrannsóknum, vegna langs biðtíma fram að útkomu, lítillar útsetningar á meðgöngu, þörf á tengingu milli gagna um mæður og börn þeirra og lyfseðilsskyldu lyfjanna í þeim löndum sem eru með viðeigandi gagnagrunna.

Niðurstaðan er að ekki er hægt að útiloka mögulega hættu fyrir ófædd börn á grundvelli fyrirbyggjandi gagna.

Burtséð frá þessu, með tilliti til notkunar perimetríns á meðgöngu, eru einnig til gögn sem sýna minnkaða virkni perimetríns við meðhöndlun höfuðlúsar í vissum löndum. Að auki eru til áhrifaríkir meðferðarvalkostir sem byggja á eðlisfræðilegri verkun (physically acting)_við höfuðlús.

Samantekið verða þessi ófullnægjandi gögn varðandi mögulega hættu fyrir ófædd börn til þess að gæta ætti að öryggi við nálgun meðferðar til þess að forðast útsetningu ófæðra barna, sérstaklega við þessari ábendingu þar sem önnur meðferðarúrræði með minni eitrunaráhrif eru til.

2. Bæta skal inn setningu varðandi „meðferðarprot og þolmyndun“ vegna ábendingar við höfuðlús.

Gen sem líkjast þeim sem geta valdið þolmyndun vegna punktbreytinga (knockdown resistance, kdr) eru mjög algeng í höfuðlús og tengjast auknu þoli eða mótstöðu fyrir perimetríni. Þó liggur ekki fyrir skýr tenging milli þessarar arfgerðar og tíðni heppnaðra meðferða við höfuðlús. Í mörgum tilvikum er óljóst hvort meðferðarþrot er vegna aðlögunar höfuðlúsarinnar eða rangrar meðferðar eða endursmits. Engu að síður ætti að geta vandamála vegna meðferðarþrots í kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfsins og taka ætti tillit til þessa í opinberum leiðbeiningum. Ennfremur ætti að bæta inn setningu varðandi endurtekna skammta í skammtakafla í samantekt á eiginleikum lyfsins og fylgiseðli.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir perimetrín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda perimetrín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda perimetrín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II
Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

1) Bæta skal inn setningu varðandi „varúðarráðstafanir á meðgöngu“ vegna ábendingar við höfuðlús.

Bæta skal inn eftirfarandi setningu í allar samantektir á eiginleikum lyfs varðandi ábendingu við höfuðlús:

0,43%; 0,5% og 1% perimetrín (höfuðlús)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Sem varúðarráðstöfun skal forðast notkun {sérlyfs} á meðgöngu nema meðferðarúrræði sem byggja á eðlisfræðilegri verkun (physically acting) hafi ekki borið árangur og/eða meðhöndlun með perimetríni sé þörf vegna klíníks ástands konunnar.

Fylgiseðill

Sem varúðarráðstöfun skaltu ekki nota X á meðgöngu nema læknirinn hafi ráðlagt þér það.

2) Bæta skal inn setningu varðandi „meðferðarþrot og þolmyndun“ vegna ábendingar við höfuðlús.

0,43%; 0,5% og 1% perimetrín

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ef lifandi lýs finnast eftir 7-10 daga perimetrín meðferð skal endurtaka perimetrín meðferðina. Ef sníkjusmitun er enn til staðar eftir 14-20 daga skal íhuga meðferð með öðru lyfi.

4.4 Varnaðarorð og varúðarreglur

Meðferðarþrot og þolmyndun

Breytilegur árangur meðferðar með perimetríni við höfuðlús hefur sést á mismunandi svæðum og tímabilum. Þættir sem tengjast meðferðarþroti eru m.a. röng skömmtun eða notkun, ónóg meðferð sambylisfólks og endursmit frá einstaklingum úr samfélaginu. Enn fremur hefur þolmyndun gegn perimetríni greinst. Þó var ekki hægt að finna bein tengsl milli skorts á virkni og stökkbreytinga sem vitað er að valda þoli gegn pyretroíðum. Taka skal tillit til opinberra leiðbeininga varðandi viðeigandi notkun lyfja við lús.

Fylgiseðill

3. Hvernig nota á

Ef lifandi lýs finnast eftir 7-10 daga perimetrín meðferð skal endurtaka perimetrín meðferðina. Ef lifandi lýs finnast enn eftir 14-20 daga skal hafa samband við lækninn til að íhuga önnur viðeigandi meðferðarúrræði.

Viðauki III
Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í maí 2019
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	13. júlí 2019
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	11. september 2019