

**I priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

## **Mokslinės išvados**

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto perimetrinio periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

### **1. Įrašyti teiginį dėl „atsargumo priemonių nėštumo metu“, skirtą galvos utėlių indikacijai**

Remiantis turimais duomenimis apie perimetrinę, toksinis poveikis vaisiui nėra galutinis, todėl negalima aiškiai atmesti galimos kancerogeninės rizikos.

Bent kai kurie vertinimai neatmeta kancerogeninio, perimetrinio veikliosios medžiagos poveikio. PSO / MŽŪO „Jungtinis susitikimas dėl pesticidų likučių“ (JMPR) perimetrinę įvertino 1999 m. ir padarė išvadą, kad medžiaga turi labai silpną onkogeninį poveikį ir nuotolinę onkogeninio poveikio tikimybę žmonėms. Tarptautinė vėžio tyrimų agentūra (IARC) suklasifikavo perimetrinę kaip neklasifikuojamą dėl kancerogeninio poveikio žmonėms (3 Grupė) dėl nepakankamų įrodymų su tiriamais gyvūnais. Be to, Jungtinių Valstijų Aplinkos Apsaugos Agentūra (US-EPA) perimetrinę įvertino kaip „tikėtina, kad jis bus kancerogeninis žmonėms“ vartojant per burną.

Kitavertus, Yamada ir kt. (2017 m.) ikiklinikinių tyrimų metu padarė išvadą, kad perimetrinas greičiausiai nesukels padidėjusio jautrumo plaučių navikų vystymuisi žmonėms, o „Infectopharm“ įvertintas ICSR nerodo jokio galimo kancerogeninio poveikio.

Be to, Boffetta ir kt. (2018 m.) sisteminė apžvalga taip pat negalėjo išsklaidyti abejonių dėl galimo perimetrinio kancerogeninio poveikio. Remdamiesi pasirinktais šios sisteminės apžvalgos tyrimais, autoriai padarė išvadą, kad perimetrinio poveikis žmonėms nesukelia vėžio rizikos. Daugybines mielomos ir vaikų leukemijos rezultatai yra neįtikinami ir prieštaringi, bei reikalauja pakartojimo nepriklausomose populiacijose. Todėl, šioje apžvalgoje yra ypač neaiški vaikų leukemijos rizika.

Apibendrinant galima teigti, kad perimetrinio kancerogeninio poveikio rizika su šia PASP vienkartinio vertinimo ataskaita pateiktais duomenimis nėra nei įrodyta, nei galutinai atmesta. Taip pat, tikriausiai galima daryti prielaidą, ypač pagal „Infectopharm“ pateiktus skaičiavimus, kad yra maža vėžio rizika vaikams nuo 2 mėn. amžiaus ir suaugusiesiems, kai perimetrinio vartojama lokaliai, pagal indikaciją.

Nepaisant to, kancerogeninės rizikos vaikams (vaikų leukemijos) patyrusiems pesticidų poveikį gimdoje, aptarimas, remiantis Ferreira ir kt. (2013 m.) paskutinėje PASP vienkartinio vertinimo ataskaitoje, nauji duomenys, pateikti per šį PASP laikotarpį, negalėjo išsklaidyti su šia rizika susijusių neaiškumų.

Be to, du GSK paminėti tyrimai (Kennedy 2005 m.; Mytton 2007 m.), kurie įvertina poveikį nėštumo metu, negalėjo atmesti apsigimimų rizikos dėl per mažų mėginių dydžio apribojimo. Dar daugiau, remiantis šiais tyrimais negalima daryti išvados dėl galimo kancerogeninio poveikio, nes tolesnis šių atvejų tyrimas buvo atliktas tik mažos apimties Kennedy 2005 m. atliktam tyrimui (113 nėštumų baigčių perimetrinio vartojimo metu).

Kadangi, dėl ankstesnių stebėjimo tyrimų metodologinių apribojimų neįmanoma tvirtai patvirtinti ar atmesti galimos rizikos vaisiui, tolesni tyrimai būtų labai pageidautini. Tačiau galimybė įvertinti perimetrinio turinčių vaistinių preparatų kancerogeniškumo poveikį būsimuose duomenų bazių tyrimuose

yra maža, dėl ilgai trunkančių rezultatų, mažo poveikio nėštumo metu, būtinybė susieti motinos duomenis su jų vaikais ir vaistų skyrimo statusu šalyse su atitinkamomis duomenų bazėmis.

Apibendrinant galima teigti, kad pagal visus pateiktus duomenis, galimas pavojus vaisiui negali būti tvirtai atmestas.

Be to, atsižvelgiant į perimetrino vartojimą nėštumo metu, taip pat yra tam tikrų įrodymų, kad perimetrino veiksmingumas mažėja gydant galvos utėles tam tikrose šalyse. Taip pat, yra veiksmingų fiziškai veikiančių galvos utėlių gydymo alternatyvų.

Apibendrinant galima pasakyti, kad negalutiniai duomenys apie galimą riziką vaisiui garantuoja, kad būtų imtasi saugumo pagrįstų būdų, kad būtų išvengta poveikio vaisiui, ypač šiai indikacijai su alternatyvomis, mažiau toksiškomis, gydymo galimybėmis.

## **2. Įrašyti teiginį „nesėkmingo gydymo ir atsparumo išsivystymo“, skirtą galvos utėlių indikacijai**

Yra paplitęs didelis galvos utėlių atsparumo (kdr) genų sumažėjimas, kuris yra susijęs su padidėjusia perimetrino tolerancija ar atsparumu. Tačiau trūksta aiškaus santykio tarp šio genotipo ir galvos utėlių gydymo sėkmės rodiklio. Daugeliu atvejų neaišku, ar nesėkmingas gydymas atsirado dėl utėlių adaptacijos ar dėl netinkamo vartojimo ar pakartotinio užsikrėtimo. Tačiau nesėkmingo gydymo klausimai turėtų atsispindėti SmPC 4.4 skyriuje pateiktame įspėjime ir turėtų būti atsižvelgta į oficialias rekomendacijas. Negana to, teiginys apie pakartotinę dozavimą turėtų būti įtrauktas į PCS ir PL dozavimo skyrių.

CMDh sutinka su PRAC mokslinių tyrimų išvadomis.

### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl perimetrino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra perimetrino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CMD(h)* nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra perimetrino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

## **II priedas**

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**

**Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius** (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

**1) Įrašyti teiginį dėl „atsargumo priemonių nėštumo metu“, skirtą galvos utėlių indikacijai**

Žemiau nurodytas sakinytis turi būti įtrauktas į visas PCS dėl galvos utėlių indikacijos:

**0,43 %; 0,5 % ir 1 % permetrinas (galvos utėlės)**

**PCS**

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

**Laikantis atsargumo, reikėtų vengti vartoti {sugalvotas pavadinimas} nėštumo metu, nebent alternatyvus gydymas fizinio poveikio priemonėmis buvo neveiksmingas ir (arba) dėl moters klinikinės būklės reikalingas gydymas permetrinu.**

**PL**

**Laikantis atsargumo, X nėštumo metu vartoti negalima, nebent, jūsų gydytojas nurodys kitaip.**

**2) Įrašyti teiginį dėl „nesėkmingo gydymo ir atsparumo išsivystymo“, skirtą galvos utėlių indikacijai**

**0,43%; 0,5 % ir 1 % permetrinas**

**PCS**

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

**Jeigu po 7-10 dienų gydymo permetrinu randama gyvų utėlių, gydymą permetrinu būtina pakartoti. Jei po 14-20 dienų vis dar yra aktyvi infestacija, reikia apsvarstyti galimybę gydyti kitu vaistiniu preparatu.**

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

**Nesėkmingas gydymas ir atsparumo atsiradimas**

**Geografiškai ir su laiku buvo pastebėti skirtingi permetrino klinikinės sėkmės rodikliai gydant galvos utėles. Su gydymo nesėkme susiję veiksniai yra neteisingas dozavimas ar vartojimo klaidos, tuo pačiu metu netaikomas gydymas šeimos nariams ir pakartotinis užsikrėtimas nuo bendruomenės narių. Be to, buvo nustatytas atsparumas permetrinui. Tačiau, negalima nustatyti aiškaus ryšio tarp veiksmingumo stygiaus ir mutacijų, kurios, kaip žinoma, sukelia atsparumą piretroidams. Turėtų būti apsvarstytos oficialios rekomendacijos dėl tinkamo pediculicidų naudojimo.**

**PL**

3. Kaip vartoti

**Jeigu po 7-10 dienų gydymo permetrinu randama gyvų utėlių, gydymą permetrinu būtina pakartoti. Jei po 14-20 dienų randama gyvų utėlių, reikia pasikonsultuoti su gydančiu gydytoju, kad būtų apsvarstytos alternatyvaus gydymo galimybės.**

**III priedas**  
**Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

## Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2019 m. gegužės <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2019-07-13
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2019-09-11