

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Nemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par perimetrīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

1. Informācijas iekļaušana par "piesardzības pasākumiem grūtniecības laikā" indikācijai galvas utis

Pamatojoties uz pieejamiem datiem par perimetrīnu, ar to saistītā toksicitāte nedzimušam bērnam nav pārliecinoša un iespējamo karcinogenitātes risku pilnībā izslēgt nevar.

Vismaz daži atzinumi neizslēdz aktīvās vielas perimetrīna karcinogēno potenciālu. Pasaules Veselības organizācijas (*World Health Organization - WHO*)/Pārtikas un Lauksaimniecības organizācija (*Food and Agricultural Organization – FAO*) "Apvienotā Sanāksme par Pesticīdu Atliekām" (*Joint Meeting on Pesticide Residues – JMPR*) 1999.gadā izvērtēja perimetrīnu un secināja, ka vielai ir ļoti vājš onkogēnais potenciāls, un maza onkogēnā potenciāla varbūtība cilvēkiem. Starptautiskā Vēža izpētes aģentūra (*International Agency for Research on Cancer – IARC*) noteica, ka perimetrīns nav klasificējams kā karcinogēns cilvēkiem (3. grupa), jo nav pietiekamu pierādījumu pētījumos ar dzīvniekiem. Turklāt ASV Vides aizsardzības aģentūra (*United States Environmental Protection Agency – US-EPA*) novērtēja perimetrīnu kā "iespējami karcinogēnu cilvēkiem", lietojot iekšķīgi.

No otras puses, *Yamada et al.* (2017) neklīniskajā pētījumā tika secināts, ka perimetrīns, visticamāk, neizraisīs jutības palielināšanos pret plaušu audzēju attīstību cilvēkiem, un *Infectopharm* novērtētajos individuālu gadījumu drošuma ziņojumos (*Individual case safety reports – ICSRs*) nav nekādas norādes par karcinogēnu potenciālu.

Turklāt, arī *Boffetta et al.* (2018) sistemātiskais pārskats neatrisināja neskaidrības par perimetrīna karcinogēno potenciālu. Pamatojoties uz šī sistemātiskā pārskata atsevišķiem pētījumiem, autori secināja, ka perimetrīna iedarbība cilvēkiem nerada vēža risku. Multiplās mielomas un bērnu leikozes rezultāti ir nepārliecinoši un pretrunīgi, un nepieciešama to replikācija neatkarīgās populācijās. Tāpēc, arī no šī pārskata, bērnu leikozes risks joprojām saglabājas nenoteikts.

Kopumā perimetrīna karcinogēnais risks nav ne pierādīts, ne arī to var pilnībā izslēgt saistībā ar pieejamajiem datiem, kas iesniegti šajā *PSUSA* novērtējuma ziņojumā. Kaut gan vienu gan var droši uzskatīt, jo īpaši no *Infectopharm* sniegtajiem aprēķiniem, ka perimetrīna radītais vēža risks dzīves laikā ir zems bērniem no 2 mēnešu vecuma un pieaugušajiem, ja to lieto lokāli atbilstoši indikācijai.

Taču pēc diskusijām par karcinogenitātes (bērnu leikozes) risku bērniem, kuri tika pakļauti pesticīdu iedarbībai intrauterīni, pamatojoties uz *Ferreira et al.* (2013) pētījumu pēdējā *PSUSA* novērtējuma ziņojumā, jaunie dati šajā PADZ periodā neatrisināja neskaidrības par šo risku.

Papildus, divi *GSK* norādītie pētījumi (*Kennedy 2005; Mytton 2007*), kuros izvērtēja iedarbību grūtniecības laikā, nevar izslēgt iedzimtu defektu risku pārāk maza pētāmo paraugu skaita dēļ. Turklāt, no šiem pētījumiem nevar izdarīt secinājumus par iespējamo karcinogēno potenciālu, jo tikai nelielam *Kennedy 2005* pētījumam (113 pabeigtu grūtniecību iznākumi, lietojot perimetrīnu) veikta gadījumu turpmāka novērošana.

Tā kā nav iespējams pilnībā apstiprināt vai izslēgt iespējamo risku nedzimušajam bērnam iepriekšējo novērojumu pētījumu metodoloģisko ierobežojumu dēļ, turpmāki pētījumi būtu ļoti vēlamī. Tomēr iespējamība novērtēt perimetrīnu saturošu līdzekļu karcinogēno potenciālu, izmantojot datu bāzu pētījumus nākotnē, tiek uzskatīta par zemu, jo saistīta ar rezultātu ilgtermiņā, zemo iedarbību grūtniecības laikā, vajadzību pēc mātes un bērna datu sasaistes un zāļu receptu statusu valstīs ar atbilstošām datu bāzēm.

Noslēgumā, no visiem iesniegtajiem datiem nevar pilnībā izslēgt iespējamo risku nedzimušajam bērnam.

Turklāt, attiecībā uz perimetrīna lietošanu grūtniecības laikā ir arī daži pierādījumi, kas liecina par perimetrīna efektivitātes samazināšanos galvas utu ārstēšanā atsevišķās valstīs. Papildus, galvas utu gadījumā ir efektīvas fizikālas iedarbības alternatīvas ārstēšanas metodes.

Kopsavilkumā, nepārliecinošie dati par iespējamo risku nedzimušam bērnam attaisno, ka tiek izmantota uz drošumu balstīta pieeja, lai izvairītos no iedarbības uz nedzimušo bērnu, jo īpaši, ja šīs indikācijas gadījumā ir pieejamas alternatīvas mazāk toksiskas ārstēšanas metodes.

2. Informācijas iekļaušana par "neveiksmīgu ārstēšanu un rezistences attīstību" indikācijai galvas utis

Starp galvas utīm ir liela tā saukto “*knockdown*” rezistences (*kdr*) līdzīgo gēnu izplatība, kas tiek saistīta ar paaugstinātu perimetrīna toleranci vai rezistenci. Tomēr trūkst tiešas korelācijas starp šo genotipu un efektivitāti galvas utu ārstēšanā. Daudzos gadījumos nav skaidrs, vai neveiksmīgas ārstēšanas iemesls ir utu pielāgošanās vai nepareiza lietošana, vai atkārtota infestācija. Tomēr neveiksmīgas ārstēšanas problēmas jāatspoguļo zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā brīdinājumos un jāņem vērā oficiālās vadlīnijas. Turklāt, zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas sadaļās par devām jāiekļauj informācija par atkārtotu devu lietošanu.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par perimetrīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur perimetrīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur perimetrīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums
Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

<**Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos** (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)>

1) Informācijas iekļaušana par "piesardzības pasākumiem grūtniecības laikā" indikācijai galvas utis

Saistībā ar galvas utu indikāciju visos zāļu aprakstos jāiekļauj šāds teikums:

0,43%; 0,5% un 1% perimetrins (galvas utis)

Zāļu apraksts

4.6. Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Piesardzības apsvērumu dēļ jāizvairās no {piešķirtais nosaukums} lietošanas grūtniecības laikā, ja vien fizikālas iedarbības alternatīvās ārstēšanas metodes bija neefektīvas un/vai nepieciešama ārstēšana ar perimetrīnu sievietes klīniskā stāvokļa dēļ.

Lietošanas instrukcija

Piesardzības apsvērumu dēļ nevajadzētu lietot X grūtniecības laikā, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

2) Informācijas iekļaušana par "neveiksmīgu ārstēšanu un rezistences attīstību" indikācijai galvas utis

0,43%; 0,5% un 1% perimetrins

Zāļu apraksts

4.2. Devas un lietošanas veids

Ja 7 – 10 dienas pēc ārstēšanas ar perimetrīnu tiek atrastas dzīvas utis, ārstēšana ar perimetrīnu jāatkārto. Ja pēc 14 – 20 dienām infestācija joprojām ir aktīva, ir jāapsver ārstēšana ar alternatīvu līdzekli.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Neveiksmīga ārstēšana un rezistences attīstība

Ģeogrāfiski un laika gaitā novēroti mainīgi klīniskie panākumi galvas utu ārstēšanā ar perimetrīnu. Faktori, kas saistīti ar neveiksmīgu ārstēšanu ir nepareiza deva vai lietošanas klūdas, netiek vienlaicīgi ārstēti ģimenes locekļi un atkārtota infestācija pēc kontaktēšanās ar citiem sabiedrības locekļiem. Turklāt, ir konstatēta rezistence pret perimetrīnu. Tomēr nevarēja noteikt tiešu korelāciju starp efektivitātes trūkumu un mutācijām, kuras nodrošina piretroīdo rezistenci. Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par piemērotu pedikulicīdo līdzekļu lietošanu.

Lietošanas instrukcija

3. Kā lietot X

Ja 7 – 10 dienas pēc ārstēšanas ar perimetrīnu tiek atrastas dzīvas utis, ārstēšana ar perimetrīnu jāatkārto. Ja pēc 14 – 20 dienām joprojām ir atrastas dzīvas utis, jākonsultējas ar ārstu par citām piemērotām alternatīvas ārstēšanas iespējām.

III pielikums
Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2019. gada maija <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	13/07/2019
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	11/09/2019