

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for permetrin, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

1. Inkludering av utsagn vedrørende "forsiktighetstiltak ved graviditet" ved indikasjonen hodelus

Tilgjengelige data for permetrin vedrørende relatert føtotoksisitet er ikke entydige, og en mulig karsinogen risiko kan ikke klart utelukkes.

Noen av evalueringene utelukker ikke karsinogenitet hos virkestoffet permetrin. WHO/FAO-møtet (*Joint Meeting on Pesticide Residues - JMPR*) evaluerte permetrin i 1999 og konkluderte med at virkestoffet har svært lav onkogenitet, og liten sannsynlighet for onkogenitet hos mennesker. IARC (*the International Agency for Research on Cancer*) klassifiserte permetrin som ikke klassifiserbart med hensyn til karsinogenitet hos mennesker (gruppe 3), som følge av utilstrekkelige holdepunkter hos forsøksdyr. I tillegg vurderte US-EPA (*the United States Environmental Protection Agency*) permetrin som "sannsynligvis karsinogent hos mennesker" ved oralt inntak.

På den annen side konkluderte Yamada et al. (2017) i en preklinisk studie med at det er lite sannsynlig at permetrin vil gi økt risiko for utvikling av lungetumor hos mennesker, og ICSR vurdert av Infectopharm viser ingen indikasjoner på karsinogenitet.

Den systematiske gjennomgangen til Boffetta et al. (2018) kunne heller ikke avklare usikkerheten med hensyn til permetrins karsinogenitet. Basert på de utvalgte studiene i denne systematiske gjennomgangen, konkluderte forfatterne med at permetrineksponering ikke synes å innebære en kreftisiko hos mennesker. Resultater vedrørende myelomatose og barneleukemi er mangelfulle og ikke entydige, og krever gjentakelse i uavhengige populasjoner. Basert på denne gjennomgangen er derfor spesielt risikoen for barneleukemi fortsatt usikker.

Oppsummert er permetrins karsinogene risiko ikke bekreftet, men den kan heller ikke utelukkes helt ut fra tilgjengelige data innsendt med denne PSUSA. Selv om det sannsynligvis kan antas, spesielt ut fra de presenterte beregningene fra Infectopharm, at permetrins livstidsrisiko for kreft synes å være lav hos barn fra 2 måneders alder og voksne ved påføring på huden i henhold til indikasjon.

Etter diskusjon av risikoen for karsinogenitet (barneleukemi) hos barn etter pesticideksponering in utero, basert på studien til Ferreira et al. (2013) i forrige PSUSA, kan nye data gitt i denne PSUR-perioden likevel ikke avklare usikkerheten med hensyn til denne risikoen.

De to studiene nevnt av GSK (Kennedy 2005; Mytton 2007), som evaluerte eksponering under graviditet, kunne heller ikke utelukke en risiko for medfødte skader, som følge av begrensningen med for små utvalgsstørrelser. Det kan altså ikke trekkes noen konklusjon fra disse studiene vedrørende mulig karsinogenitet, siden det kun i den lille studien til Kennedy 2005 (utfallet av 113 fullførte graviditeter med permetrinbruk) ble foretatt oppfølging av tilfellene.

Da det som følge av metodebegrensningene i tidligere observasjonsstudier ikke er mulig å klart bekrefte eller utelukke en mulig fosterrisiko, vil ytterligere studier være svært ønskelig. Muligheten til å evaluere karsinogeniteten til permetrinholdige legemidler i fremtidige databasestudier anses imidlertid som lav, på grunn av utfallets lange latenstid, den lave eksponeringen under graviditet, behovet for kobling mellom data fra mor og barn samt reseptstatusen til legemidlene i land med relevante databaser.

Det konkluderes med at en mulig fosterrisiko ikke klart kan utelukkes basert på alle presenterte data.

Når det gjelder permetrinbruk under graviditet, er det i tillegg visse holdpunkter for en reduksjon i permetrins effekt med hensyn til behandling av hodelus i utvalgte land. I tillegg finnes det effektive behandlingsalternativer med fysisk virkningsmekanisme ved hodelus.

Oppsummert berettiger tvetydige data vedrørende en mulig fosterrisiko en sikkerhetsbasert tilnærming for å unngå fostereksposering, spesielt ved denne indikasjonen hvor det finnes andre, mindre toksiske behandlingsalternativer.

2. Inkludering av utsagn vedrørende "behandlingssvikt og resistensutvikling" ved indikasjonen hodelus

Det er høy prevalens av kdr (*knockdown resistance*)-liknede gener i hodelus som er forbundet med økt permetrintoleranse eller -resistens. Det foreligger imidlertid ikke en klar sammenheng mellom denne genotypen og behandlingseffekt ved behandling av hodelus. I mange tilfeller er det uklart om behandlingssvikt skyldes lusenes tilpasning eller feilbruk eller reinfestasjon. Problemer med behandlingssvikt bør imidlertid gjenspeiles i en advarsel i pkt. 4.4. i preparatomtalen, og det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer. Det bør også tas med et utsagn om gjentatt dosering i doseringsavsnittet i preparatomtalen og pakningsvedlegget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for permetrin mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder permetrin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder permetrin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelse tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II
Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e)
legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (**ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreknet**)

1) Inkludering av utsagn vedrørende "forsiktighetstiltak ved graviditet" ved indikasjonen hodelus

Følgende setning skal inkluderes i alle preparatomtaler for indikasjonen hodelus:

0,43 %, 0,5 % og 1 % permetrin (hodelus)

Preparatomtale

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

Som et forsiktighetstiltak bør bruk av {legemidlets navn} under graviditet unngås, hvis ikke behandlingsalternativer med mekanisk virkning ikke har hatt effekt og/eller den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med permetrin nødvendig.

Pakningsvedlegg

Som et forsiktighetstiltak bør du ikke bruke X under graviditet, hvis ikke legen din anbefaler det.

2) Inkludering av utsagn vedrørende "behandlingssvikt og resistensutvikling" ved indikasjonen hodelus

0,43 %, 0,5 % og 1 % permetrin

Preparatomtale

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dersom det blir funnet levende lus 7-10 dager etter behandling med permetrin, skal behandling med permetrin gjentas. Dersom infestasjonen fortsatt er aktiv etter 14-20 dager, skal behandling med et alternativt preparat vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandlingssvikt og resistensutvikling

Det er observert varierende behandlingseffekt av permetrin geografisk og over tid ved behandling av hodelus. Faktorer relatert til behandlingssvikt omfatter feildosering eller administreringsfeil, manglende samtidig behandling av husstandsmedlemmer og reinfestasjon ved kontakt med andre personer. Det er også påvist resistens overfor permetrin. Det kunne imidlertid ikke fastslås noen klar sammenheng mellom manglende effekt og kjente mutasjoner som gir pyretroidresistens. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer vedrørende korrekt bruk av lusemidler.

Pakningsvedlegg

3. Hvordan du bruker X

Dersom du finner levende lus 7-10 dager etter behandlingen med permetrin, skal du gjenta behandlingen med permetrin. Dersom du fortsatt finner levende lus etter 14-20 dager, kontakt lege for vurdering av andre behandlingsalternativer.

Vedlegg III
Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Mai 2019 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	13. juli 2019
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	11. september 2019