

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för permethrin dras följande vetenskapliga slutsatser:

1. Infogande av skrivning rörande Inklusion av statement angående "försiktighetsmått vid graviditet" rörande indikationen huvudlöss

Tillgängliga data för permethrin och därmed förknippad fostertoxicitet är inte fullständiga och en möjlig carcinogen risk kan inte entydigt uteslutas.

Åtminstone några av utvärderingarna utesluter inte en carcinogenicitet hos den aktiva substansen permethrin. WHO/FAOs möte (*Joint Meeting on Pesticide Residues - JMPR*) 1999 utvärderade permethrin och drog slutsatsen att substansen har en mycket svag onkogenitet, och låg sannolikhet för onkogen potential hos människa. IARC (*the International Agency for Research on Cancer*) klassificerade permethrin som icke klassificerbar avseende human carcinogenicitet (grupp 3), på grund av otillräckliga djurexperimentella data. Vidare bedömde US-EPA (the United States Environmental Protection Agency) permethrin såsom "sannolikt carcinogent hos människa" vid oralt intag.

Å andra sidan drog Yamada et al. (2017) med en preklinisk studie slutsatsen att permethrin sannolikt inte leder till en ökad benägenhet för lungtumörutveckling av hos människa, och de individuella fallrapporterna utvärderade av Infectofarm påvisar ingen indikation på carcinogenicitet.

En systematisk genomgång av Bofetta et al. (2018) kunde inte bringa klarhet i osäkerheterna runt permethrins carcinogena potential. Baserat på de utvalda studierna av den här systematiska genomgången drog författarna slutsatsen att exponering för permethrin inte verkar innefatta en cancerrisk hos människa. Resultat avseende multipelt myelom och barnleukemi är svaga och inkonsistenta samt kräver upprepning i oberoende populationer. Även från denna genomgång förblir därför i synnerhet risken för barnleukemi oklar.

Sammanfattningsvis är den carcinogena risken med permethrin varken belagd eller kan helt uteslutas med tillgängliga data som skickas in med denna PSUSA. Det kan dock antas i synnerhet från presenterade beräkningar från Infectofarm, att livstidsrisken för cancer hos permethrin synes vara låg hos barn från 2 månaders ålder och vuxna då det administreras topiskt enligt indikationen.

Nya data inlämnade inom denna PSUR-period kan emellertid inte undanröja oklarheterna avseende risk för carcinogenicitet (barnleukemi) hos barn med pesticidexponering in utero baserat på studien av Ferreira et al. (2013) i föregående PSUSA och efterföljande diskussion.

Vidare kunde två studierna som omnämns av GSK (Kennedy 2005; Mytton 2007), som utvärderade exponering under graviditet, inte utesluta risken för fosterskador pga begränsningarna hos för små urval. Någon slutsats kan heller inte dras från dessa studier avseende möjlig cancerogen potential då en uppföljning av fallen endast gjordes i den mindre studien av Kennedy 2005 (resultat från 113 fullföljda graviditeter med permethrin-användning).

Då det pga metodologiska begränsningar hos tidigare observationella studier inte är möjligt att bekräfta eller utesluta möjlig fosterrisk, är ytterligare studier högst önskvärda. Genomförbarheten i att utvärdera carcinogenicitet hos permethrin-innehållande produkter genom framtida studier av databaser bedöms dock som låg på grund av den långa latenstiden, den låga exponeringen under graviditet, behovet av länkning av data för modern respektive barnet samt forskrivningsstatus av läkemedlen i länder med relevanta databaser.

Sammanfattningsvis kan en risk för fostret inte tydligt uteslutas med ledning av all presenterade data.

Förutom detta finns det, avseende permethrinanvändning hos gravida, också visst evidens som visar en minskad effekt av permethrin avseende behandling av huvudlöss i utvalda länder. Det finns också effektiva behandlingsoptioner med fysisk verkningsmekanism vid huvudlöss.

Sammanfattningsvis berättigar ofullständiga data avseende möjlig risk för fostret att försiktighetsmått vidtas för att undvika fosterexponering, särskilt då det finns andra mindre toxiska behandlingsoptioner vid denna indikation.

2. Infogande av skrivning rörande "behandlingssvikt och resistensutveckling" vid indikationen huvudlöss

Det föreligger en hög prevalens av så kallade kdr-liknande gener ("knockdown-resistens") hos huvudlöss, vilka är förknippade med ökad permethrin-tolerans eller resistens. Ett tydligt samband mellan denna genotyp och behandlingsframgång vid huvudlöss saknas dock. I många fall är det oklart huruvida behandlingssvikten beror på att lössen anpassar sig eller på grund av felaktig applicering eller re-

infestering. Problem med behandlingssvikt bör dock återspeglas under Varningar och försiktighet i del 4.4 av SPCn och hänsyn bör tas till officiella riktlinjer. En skrivning om upprepad dosering ska också inkluderas i doseringsavsnittet i SPC och PIL.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för permetrin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller permetrin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller permetrin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska infogas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

1) Infogande av skrivning rörande "försiktighetsmått vid graviditet" för indikationen huvudlöss

Följande mening ska infogas i alla SPCer avseende indikationen huvudlöss:

0,43%; 0,5% och 1% permetrin (huvudlöss)

Produktresumé

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Av försiktighetsskäl bör användning av X under graviditet undvikas förutom i de fall fysiskt verkande behandlingsalternativ varit ineffektiva och/eller behandling med permetrin krävs p.g.a. kvinnans kliniska tillstånd.

Bipacksedel

Av försiktighetsskäl bör du inte använda X under graviditet om inte läkaren råder dig att göra detta.

2) Infogande av skrivning rörande "behandlingssvikt och resistensutveckling"

0,43%, 0,5% och 1% permetrin

Produktresumé

4.2 Dosering och administreringsätt

Om levande löss återfinns efter 7-10 dagars behandling ska behandlingen med permetrin upprepas. Om infestationen fortfarande är aktiv efter 14-20 dagar ska behandling med alternativ produkt övervägas.

4.4 Särskilda varningar och försiktighetsmått

Behandlingssvikt och resistensutveckling

Varierande klinisk behandlingsframgång med permetrin vid behandling av huvudlöss har observerats geografiskt och över tid. Faktorer associerade med behandlingssvikt innefattar felaktig dosering eller administreringsfel, avsaknad av samtidig behandling av övriga medlemmar i hushållet samt reinfestering vid kontakter med andra personer. Dessutom har resistens mot permetrin setts. Inget tydligt samband har dock kunnat fastställas mellan utebliven effekt och mutationer kända för att överföra resistens mot pyretroider. Officiella riktlinjer rörande korrekt användning av pediculicider ska tas i beaktande.

Bipacksedel

3. Hur x ska användas

Om levande löss återfinns efter 7-10 dagars behandling ska behandlingen med permetrin upprepas. Om levande löss fortfarande återfinns efter 14-20 dagar ska behandlande läkare kontaktas för att överväga andra behandlingsmöjligheter.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

| | |
|--|----------------------|
| Antagande av CMD(h):s ställningstagande: | Maj 2019 CMD(h)-möte |
| Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter: | 13 juli 2019 |
| Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning): | 11 september 2019 |