

**Приложение I**  
**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението (ята) за употреба**

## Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за перметрин, научните заключения са, както следва:

### **1. Включване на изявление относно „предпазни мерки по време на бременност“ за показанието за главови въшки**

Въз основа на наличните данни за перметрин, свързаната токсичност за нероденото дете не е убедителна и не може със сигурност да се изключи възможен карциногенен риск.

Най-малко някои от оценките не изключват карциногенен потенциал на активното вещество перметрин. „Съвместната среща за остатъци от пестициди“ (Joint Meeting on Pesticide Residues, JMPR) на СЗО / FAO оцени перметрин през 1999 г. и заключи, че веществото притежава много нисък онкогенен потенциал и малка вероятност за онкогенен потенциал при хора. Международната агенция за изследване на рака (IARC) класифицира перметрин като неклассифицируем по отношение на неговата канцерогенност при хора (група 3), поради недостатъчни доказателства при опитни животни. В допълнение, Агенцията за защита на околната среда на САЩ (US-EPA) оценява перметрин като "вероятно да бъде канцерогенен за хората" когато се приема перорално .

От друга страна, Yamada et al. (2017) заключиха в едно неклинечно проучване, че няма вероятност перметрин да доведе до повишаване на податливостта към развитие на тумори на белия дроб при хора и докладите за нежелани реакции (ICSRs), оценени от Инфектофарм, не показват никакъв признак за канцерогенен потенциал.

Освен това, систематичният преглед на Boffetta et al. (2018) не успя да разреши несигурността по отношение на канцерогенния потенциал на перметрин. Въз основа на избраните проучвания на този систематичен преглед авторите заключават, че експозицията на перметрин не води до риск от рак при хората. Резултатите за развитие на множествен миелом и детска левкемия са неубедителни и непоследователни и изискват повторение в независими популации. Ето защо, от този преглед, особено рискът за развитие на детска левкемия също остава несигурен.

В обобщение от наличните данни, карциногенният риск при перметрин не е нито доказан, нито може окончателно да бъде изключен, представени в рамките на този ПАДБ. Макар, че може да се предположи, по-специално от представените изчисления на Инфектофарм, че през целия живот рискът от рак при перметрин е нисък при деца на възраст от 2 месеца и възрастни, когато се прилага локално според показанията.

Въпреки това, след обсъждане на риска от канцерогенност (детска левкемия) при деца с експозиция на пестициди in utero, въз основа на проучването на Ferreira et al. (2013) в последният ПАДБ, новите данни, предоставени в рамките на този период на ПАДБ, не могат да разрешат несигурността по отношение на този риск.

Освен това, двете проучвания, споменати от GSK (Kennedy 2005; Mytton 2007), които оценяват експозицията по време на бременност, не могат да изключат риска от вродени дефекти, поради ограничението на твърде малки размери на пробите. Нещо повече, от тези проучвания не може да се направи заключение за възможния канцерогенен потенциал, тъй като само за малкото проучване на Kennedy 2005 (113 завършени резултати от бременност при използване на перметрин) е извършено проследяване на случаите.

Тъй като не е възможно със сигурност да се потвърди или изключи възможен риск за нероденото дете, поради методологичните ограничения на предишни обсервационни изследвания, допълнителни проучвания биха били много желани. Въпреки това, осъществимостта за оценка на канцерогенния потенциал на продукти, съдържащи перметрин, чрез бъдещи проучвания на бази

данни се счита за ниска, поради дългата латентност на резултата, ниската експозиция по време на бременност, необходимостта от връзка на данните за майките с техните деца и предписването на лекарствените продукти в държавите със съответни бази данни.

В заключение, възможният риск за нероденото дете не може да бъде изключен със сигурност от всички представени данни.

Освен това, по отношение на употребата на перметрин по време на бременност в някои държави има и доказателства, които показват намаляване на ефикасността на перметрин по отношение на лечението на въшки. В допълнение, има ефективни алтернативи с физическо действие за лечение на въшки.

В обобщение, неокончателните данни за възможен риск за нероденото дете налагат да се използва подход, основан на безопасността, за да се избегне експозицията на нероденото дете, особено при това показание, с алтернативни възможности за по-малко токсично лечение.

## **2. Включване на изявление за „неуспех на лечението и развитие на резистентност“ за показанието за главови въшки**

Съществува преобладаване на гени, с подобна на нокдаун резистентност (knockdown resistance, kdr) при главовите въшки, които са свързани с повишена толерантност или резистентност към перметрин. Въпреки това, липсва ясна корелация между този генотип и успеваемостта при лечението на въшки. В много случаи не е ясно дали неуспешното лечение се дължи на адаптиране на въшките или поради неправилно прилагане или повторно заразяване. Въпреки това, проблемите с неуспеха на лечението трябва да бъдат отразени като предупреждение в точка 4.4. на КХП и трябва да се обърне внимание на официалните указания. Освен това, в раздела за дозиране на КХП и ЛП трябва да се включи изявление за повтарящо се дозиране.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

### **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за перметрин, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) перметрин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи перметрин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид **ТОВА СТАНОВИЩЕ** на CMDh.

## **Приложение II**

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),  
разрешен(и) по национални процедури**

**Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация** (новият текст е в подчертан и и удебелен, изтритият текст е задраскан)

- 1) Включване на изявление относно „предпазни мерки по време на бременност“ за показанието за главови въшки

Следното изречение трябва да бъде включено във всички КХП относно показанието за главови въшки:

0,43%; 0,5% и 1% перметрин (главови въшки)

### **Кратка характеристика на продукта**

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

**Като предпазна мярка употребата на {име на продукта} по време на бременност трябва да се избягва, освен ако действащите алтернативи на лечението с физическо действие са неефективни и / или се изисква лечение с перметрин поради клиничното състояние на жената.**

### **Листовка**

**Като предпазна мярка не трябва да използвате X по време на бременността, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва да го направите.**

- 2) Включване на изявление за „неуспех на лечението и развитие на резистентност“ за показанието за главови въшки

0,43%; 0,5% и 1% перметрин

### **Кратка характеристика на продукта**

4.2 Дозировка и начин на приложение

**Ако след 7-10 дни лечение с перметрин се открият живи въшки, лечението с перметрин трябва да се повтори. Ако след 14-20 дни такива все още има, трябва да се обмисли лечение с алтернативен продукт.**

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

### **Неуспех на лечението и развитие на резистентност**

**Променливи нива на клиничния успех на перметрин при лечението на въшки са наблюдавани географски и във времето. Факторите, свързани с неуспеха на лечението, включват грешни дози или грешки при прилагането, липса на едновременно лечение на членовете на домакинството и повторно заразяване при социални контакти. Освен това е установена резистентност към перметрин. Въпреки това не може да се установи ясна корелация между липсата на ефикасност и мутациите, за които е известно, че**

**осигуряват резистентност към пиретроиди. Следва да се обмислят официалните указания за подходящата употреба на педикулицидни средства.**

## **Листовка**

3. Как да използвате

**Ако след 7-10 дни лечение с перметрин се открият живи въшки, лечението с перметрин трябва да се повтори. Ако след 14-20 дни все още се откриват живи въшки, трябва да се консултирате с лекуващия лекар, за да се обмислят подходящи алтернативни възможности за лечение.**

### **Приложение III**

**График за ИЗПЪЛНЕНИЕ на настоящото становище**

## График за ИЗПЪЛНЕНИЕ на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	май 2019, на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	13 юли 2019
Изпълнение на становището от държавите-членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	11 септември 2019