

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a důvody pro změnu podmínek rozhodnutí o registraci**

## Vědecké závěry

S ohledem na Zprávu Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) o hodnocení Periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti léčivého přípravku (PSUR) pro permetrin, jsou vědecké závěry následující:

### 1. Zahrnutí prohlášení o „preventivních opatřeních během těhotenství“ pro indikaci vši

Na základě dostupných údajů o permethrinu není související toxicita pro nenarozené dítě průkazná, ale možné karcinogenní riziko nelze jednoznačně vyloučit.

Některá hodnocení minimálně nevylučují karcinogenní potenciál léčivé látky permethrin. „Společné zasedání o reziduích pesticidů“ (JMPR) WHO/FAO hodnotilo permethrin v roce 1999 a dospělo k závěru, že látka má velmi slabý onkogenní potenciál a velmi malou pravděpodobnost onkogenního potenciálu u lidí. Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) zařadila permethrin z důvodu nedostatečných důkazů u pokusných zvířat do skupiny 3 jako látku neklasifikovatelnou z hlediska karcinogenity pro člověka. Agentura Spojených států pro ochranu životního prostředí (US-EPA) hodnotila permethrin jako „pravděpodobně karcinogenní pro člověka“ perorální cestou.

Na druhé straně Yamada a kol. (2017) dospěli v rámci neklinické studie k závěru, že permethrin pravděpodobně nepovede ke zvýšení náchylnosti k rozvoji plicního tumoru u lidí a hlášení nežádoucích účinků (ICSR) hodnocená společností Infectopharm nevykazují žádné známky karcinogenního potenciálu.

Dále ani systematický přehled Boffetta a kol. (2018) nevyřešil nejistoty týkající se karcinogenního potenciálu permethrinu. Na základě vybraných studií tohoto systematického přehledu dospěli autoři k závěru, že expozice permethrinu zřejmě neznamená riziko rakoviny u lidí. Výsledky u mnohočetného myelomu a leukemie u dětí jsou nepřesvědčivé a rozporuplné a vyžadují replikaci v nezávislých populacích. Proto z tohoto přehledu zůstává nejisté především riziko leukemie u dětí.

Souhrnně lze říci, že karcinogenní riziko permethrinu není ani prokázáno, ani nemůže být definitivně vyloučeno na základě dostupných údajů předložených v rámci tohoto jednotného hodnocení PSUR (PSUSA). I když lze předpokládat, zejména z předložených výpočtů společnosti Infectopharm, že celoživotní riziko karcinomu u permethrinu se jeví u dětí ve věku od 2 měsíců a u dospělých při lokální aplikaci podle indikace jako nízké.

Nicméně po diskusi o riziku karcinogenity (dětská leukemie) u dětí s expozicí pesticidů *in utero* na základě studie Ferreiry a kol. (2013) v posledním PSUSA, nové údaje zjištěné v období této zprávy PSUR nevyřešily nejistotu ohledně tohoto rizika.

Navíc dvě studie zmíněné GSK (Kennedy 2005; Mytton 2007), které hodnotí expozici během těhotenství, nevyloučily riziko vrozených vad v důsledku omezení způsobeného příliš malou velikostí vzorků. Navíc z těchto studií nelze vyvodit žádný závěr ohledně možného karcinogenního potenciálu, protože sledování těchto případů bylo provedeno pouze v malé studii Kennedyho v roce 2005 (výsledky 113 dokončených těhotenství při používání permethrinu).

Protože vzhledem k metodickým omezením předchozích pozorovacích studií není možné jednoznačně potvrdit nebo vyloučit možné riziko pro plod, bylo by velmi žádoucí provést další studie. Nicméně proveditelnost hodnocení karcinogenního potenciálu přípravků obsahujících permethrin prostřednictvím budoucích studií databází je považována za nízkou vzhledem k dlouhé době do získání výsledku, nízké expozici během těhotenství, potřebě propojení údajů o matkách a jejich dětech a stavu předepisování léčivých přípravků v zemích s relevantními databázemi.

Závěrem lze říci, že na základě všech předložených údajů nelze jednoznačně vyloučit možné riziko pro nenarozené děti.

Kromě toho, pokud jde o použití permethrinu v těhotenství, existuje také několik důkazů, které prokazují snížení účinnosti permethrinu při hubení vší ve vybraných zemích. Kromě toho existují účinné fyzikálně působící léčebné alternativy pro hubení vší.

Stručně řečeno, nejednoznačné údaje o možném riziku pro nenarozené dítě zaručují použití bezpečného přístupu, zabraňujícího expozici nenarozeného dítěte, zejména v této indikaci, s alternativními možnostmi méně toxické léčby.

## **2. Zahrnutí stanoviska o „selhání léčby a rozvoji rezistence“ pro indikaci vší**

U vší existuje vysoká prevalence genů rezistence k pyrethroidním insekticidům (kdr geny), které souvisejí se zvýšenou tolerancí nebo rezistencí na permethrin. Chybí však jasná korelace mezi tímto genotypem a mírou úspěšnosti při hubení vší. V mnoha případech není jasné, zda je selhání léčby způsobeno adaptací vší, nesprávnou aplikací nebo reinfestací. Problémy se selháním léčby mají však být uvedeny v upozornění v bodě 4.4. souhrnu údajů o přípravku a mají být zváženy oficiální pokyny. Kromě toho má být v bodě popisujícím dávkování v souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci uvedena informace o opakovaném dávkování.

CMDh (Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy pro humánní léčivé přípravky) souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Důvody pro změnu podmínek rozhodnutí o registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se permethrinu je CMDh toho názoru, že poměr přínosů a rizik u léčivých přípravků obsahujících permethrin zůstává při navrhovaných změnách informací o přípravku nezměněn.

CMDh dospívá k názoru, že registrace přípravků v rozsahu tohoto jediného posouzení PSUR se má změnit. Do té míry, v jaké jsou v současnosti v EU povoleny další léčivé přípravky obsahující permethrin nebo které podléhají budoucím schvalovacím postupům v EU, doporučuje CMDh, aby dotčené členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci toto stanovisko CMDh náležitě zvážili.

## **Příloha II**

**Změny informací o léčivém přípravku / léčivých přípravcích registrovaných  
na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být uvedeny v příslušných bodech Informace o přípravku** (nový text je **podtržen a zvýrazněn**, zrušený text je přeškrtnut)

1) Zahrnutí informací o „preventivních opatřeních během těhotenství“ pro indikaci vši

Ve všech souhrnech údajů o přípravku musí být uvedena následující věta týkající se indikace vši:

0,43%; 0,5% a 1% permethrin (vši)

SmPC

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

**Z preventivních důvodů je třeba se vyvarovat používání přípravku { název přípravku} během těhotenství s výjimkou případů, kdy fyzikálně působící léčebné alternativy nebyly účinné a/nebo léčbu permethrinem vyžaduje klinický stav ženy.**

PIL

**Z bezpečnostních důvodů nepoužívejte během těhotenství { název přípravku}, pokud Vám to Váš lékař nedoporučí.**

2) Zahrnutí stanoviska o „selhání léčby a rozvoji rezistence“ pro indikaci vši

0,43%; 0,5% a 1% permethrin

SmPC

4.2 Dávkování a způsob podání

**Pokud naleznete živé vši po 7 - 10 dnech léčby permethrinem, je třeba léčbu permethrinem opakovat. Pokud je po 14-20 dnech infestace stále aktivní, je třeba zvážit léčbu alternativním přípravkem.**

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

**Selhání léčby a rozvoj rezistence**

**Různá klinická míra úspěšnosti permethrinu při hubení vši byla pozorována geograficky i v průběhu času. K faktorům spojeným s neúspěchem léčby patří nesprávné dávkování nebo chyby při podávání, absence souběžné léčby ostatních členů domácnosti a reinfestace způsobená sociálními kontakty. Navíc byla zjištěna rezistence na permethrin. Nebyla však prokázána jednoznačná korelace mezi nedostatečnou účinností a mutacemi, o nichž je známo, že způsobují rezistenci na pyretroidy. Mají být zváženy oficiální doporučení týkající se vhodného používání pedikulicidů.**

## PIL

3. Jak se přípravek používá

**Pokud naleznete živé vši po 7 - 10 dnech léčby permethrinem, je třeba léčbu permethrinem opakovat. Pokud po 14-20 dnech stále nacházíte živé vši, poraďte se s ošetřujícím lékařem o vhodné alternativní možnosti léčby.**

**Příloha III**  
**Harmonogram pro implementaci tohoto stanoviska**

## Harmonogram pro implementaci stanoviska

Přijetí stanoviska skupiny CMDh:	Květen 2019 na zasedání skupiny CMDh
Předání přeložených příloh tohoto stanoviska kompetentním národním orgánům:	13. července 2019
Implementace stanoviska členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11. září 2019