

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά συμπεράσματα και λόγοι για τη διαφοροποίηση των
όρων της άδειας κυκλοφορίας (ων)**

Scientific conclusions

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με το Ενημερωτική Έκθεση Περιοδικής Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ουσία περμεθρίνη.

1. Συμπερίληψη δήλωσης σχετικά με τα «προληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης» για την ένδειξη της ψείρας της κεφαλής

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για την περμεθρίνη, η σχετική τοξικότητα στο έμβρυο δεν είναι καθοριστική και δεν μπορεί να αποκλειστεί σαφώς ο πιθανός καρκινογόνος κίνδυνος. Τουλάχιστον μερικές από τις εκτιμήσεις δεν αποκλείουν την πιθανότητα καρκινογένεσης της δραστικής ουσίας περμεθρίνης. Η «Κοινή Συνάντηση για τα υπολείμματα φυτοφαρμάκων» (JMPPR) του WHO / FAO αξιολόγησε την περμεθρίνη το 1999 και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ουσία έχει πολύ ασθενές ογκογόνο δυναμικό και μακρινή πιθανότητα ογκογόνου δυναμικού στους ανθρώπους. Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) ταξινομεί την περμεθρίνη ως μη ταξινομημένη ως προς την καρκινογένεσή της στον άνθρωπο (Ομάδα 3), λόγω ανεπαρκών στοιχείων σε πειραματόζωα. Επιπλέον, η Υπηρεσία Προστασίας του Περιβάλλοντος των Ηνωμένων Πολιτειών (US-EPA) αξιολόγησε την ουσία permethrin ως "Πιθανό να είναι καρκινογόνος για τους ανθρώπους" μέσω της στοματικής οδού.

Από την άλλη πλευρά, η Yamada et al. (2017) κατέληξε σε μια μη κλινική μελέτη ότι η περμεθρίνη δεν θα οδηγήσει πιθανώς σε αύξηση της ευαισθησίας στην ανάπτυξη όγκου των πνευμόνων στους ανθρώπους και οι ICSR που αξιολογούνται από την Infectopharm δεν δείχνουν καμία ένδειξη καρκινογόνου δυναμικού.

Επιπλέον, επίσης, η συστηματική ανασκόπηση από τους Boffetta et al. (2018) δεν μπόρεσε να επιλύσει τις αβεβαιότητες σχετικά με τις καρκινογόνες δυνατότητες της περμεθρίνης. Με βάση τις επιλεγμένες μελέτες αυτής της συστηματικής ανασκόπησης, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έκθεση στην περμεθρίνη δεν φαίνεται να συνεπάγεται κίνδυνο καρκίνου στους ανθρώπους. Τα αποτελέσματα για το πολλαπλό μυέλωμα και την παιδική λευχαιμία είναι αδύναμα και ασυνεπή και απαιτούν αναπαραγωγή σε ανεξάρτητους πληθυσμούς. Επομένως, και από αυτή την ανασκόπηση, ο κίνδυνος της λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας παραμένει αβέβαιος.

Συνοπτικά, ο καρκινογόνος κίνδυνος της περμεθρίνης δεν αποδεικνύεται ούτε μπορεί να αποκλειστεί οριστικά με τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο αυτού του PSUSA. Παρόλο που κάποιος μπορεί πιθανώς να υποθέσει ιδιαίτερα από τους υποτιθέμενους υπολογισμούς της Infectopharm ότι ο κίνδυνος του καρκίνου της περμεθρίνης κατά τη διάρκεια της ζωής φαίνεται να είναι χαμηλός στα παιδιά ηλικίας από 2 μηνών και στους ενήλικες όταν εφαρμόζονται τοπικά σύμφωνα με την ένδειξη.

Παρ' όλα αυτά, μετά από συζήτηση του κινδύνου καρκινογένεσης (παιδική λευχαιμία) σε παιδί με έκθεση σε φυτοφάρμακο στη μήτρα με βάση τη μελέτη του Ferreira et al. (2013) στο τελευταίο PSUSA, τα νέα δεδομένα που παρέχονται στο πλαίσιο αυτής της περιόδου ΕΠΠΑ δεν μπόρεσαν να επιλύσουν τις αβεβαιότητες σχετικά με αυτόν τον κίνδυνο.

Επιπλέον, οι δύο μελέτες που αναφέρθηκαν από την GSK (Kennedy 2005, Mytton 2007), οι οποίες αξιολογούν την έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν μπορούσαν να αποκλείσουν τον κίνδυνο εμφάνισης γενετικών ελαττωμάτων εξαιτίας του περιορισμού των πολύ μικρών μεγεθών δείγματος. Επιπλέον, από τις μελέτες αυτές δεν μπορεί να συναχθεί κανένα συμπέρασμα σχετικά με το πιθανό καρκινογόνο δυναμικό, αφού μόνο για τη μικρή μελέτη του Kennedy 2005 (113 ολοκληρωμένες κυήσεις υπό τη χρήση περμεθρίνης) πραγματοποιήθηκε η παρακολούθηση των υποθέσεων.

Δεδομένου ότι δεν είναι δυνατόν να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί ο πιθανός κίνδυνος για τα αγέννητα λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών των προηγούμενων μελετών παρατήρησης, περαιτέρω μελέτες θα ήταν ιδιαίτερα επιθυμητές. Ωστόσο, η εφικτότητα αξιολόγησης του καρκινογόνου δυναμικού των προϊόντων που περιέχουν περμεθρίνη μέσω μελλοντικών μελετών

βάσης δεδομένων θεωρείται ότι είναι χαμηλή, λόγω της μακράς λανθάνουσας έκβασης, της χαμηλής έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της ανάγκης σύνδεσης των μητρικών δεδομένων με τα παιδιά τους και το καθεστώς της συνταγογράφησης των φαρμάκων σε χώρες με σχετικές βάσεις δεδομένων.

Συμπερασματικά, ένας πιθανός κίνδυνος για τα αγέννητα δεν μπορεί να αποκλειστεί με σαφήνεια από όλα τα παρουσιαζόμενα δεδομένα.

Εκτός αυτού, όσον αφορά τη χρήση περμεθρίνης στην εγκυμοσύνη, υπάρχουν επίσης ορισμένες ενδείξεις που δείχνουν μείωση της αποτελεσματικότητας της περμεθρίνης όσον αφορά τη θεραπεία της ψείρας της κεφαλής σε επιλεγμένες χώρες. Επιπλέον, υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις για τις ψείρες της κεφαλής.

Εν κατακλείδι, τα ασαφή δεδομένα σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το αγέννητο παιδί δικαιολογούν την υιοθέτηση μιας προσέγγισης με βάση την ασφάλεια για την αποφυγή της έκθεσης του αγέννητου παιδιού, ειδικά σε αυτή την ένδειξη, με εναλλακτικές επιλογές λιγότερο τοξικής θεραπείας.

2. Ένταξη δήλωσης σχετικά με την «αποτυχία θεραπείας και ανάπτυξη ανθεκτικότητας» για την ένδειξη ψείρας της κεφαλής

Υπάρχει μια υψηλή επικράτηση γονιδίων που μοιάζουν με knockdown (kdr) σε ψείρες της κεφαλής που σχετίζονται με αυξημένη ανοχή ή αντοχή στην περμεθρίνη. Ωστόσο, λείπει ένας σαφής συσχετισμός μεταξύ αυτού του γονότυπου και του ποσοστού επιτυχίας στη θεραπεία της ψείρας της κεφαλής. Σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι σαφές εάν η αποτυχία της θεραπείας οφείλεται στην προσαρμογή των ψειρών ή λόγω λανθασμένης εφαρμογής ή επαναμόλυνσης. Ωστόσο, τα προβλήματα της αποτυχίας της θεραπείας θα πρέπει να αντικατοπτρίζονται σε μια προειδοποιητική δήλωση στην ενότητα 4.4. της ΠΧΠ και θα πρέπει να δοθεί προσοχή στην επίσημη καθοδήγηση. Επιπλέον, θα πρέπει να συμπεριληφθεί μια δήλωση σχετικά με την επαναλαμβανόμενη δοσολογία στο τμήμα δοσολογίας της ΠΧΠ και του ΦΟΧ.

Το CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά συμπεράσματα της PRAC.

Αιτιολόγηση της τροποποίησης των όρων της(ων) άδειας(ων) κυκλοφορίας

Βάσει των επιστημονικών συμπερασμάτων για την περμεθρίνη, το CMDh είναι της γνώμης ότι η ισορροπία οφέλους-κινδύνου του(ων) φαρμάκου(ων) που περιέχουν περμεθρίνη παραμένει αμετάβλητη, με την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες για το προϊόν.

Η CMDh καταλήγει στη θέση ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της εν λόγω ενιαίας εκτίμησης των ΕΠΠΑ πρέπει να μεταβάλλονται.

Στο βαθμό που τα επιπρόσθετα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν περμεθρίνη είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες χορήγησης άδειας στην ΕΕ, το CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες / κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη τη θέση αυτή του CMDh.

Παράρτημα ΙΙ
Τροποποιήσεις των πληροφοριών για τα προϊόντα των εθνικώς
εγκεκριμένων φαρμάκων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στα σχετικά τμήματα των πληροφοριών για το προϊόν (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, διαγραμμένο κείμενο διαγράφεται)

- 1) **Συμπερίληψη δήλωσης σχετικά με τα «προληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης» για την ένδειξη της ψείρας της κεφαλής**

Η ακόλουθη πρόταση θα πρέπει να περιλαμβάνεται σε όλες τις οδηγίες συμμόρφωσης σχετικά με την ένδειξη ψείρας της κεφαλής:

0,43%; 0,5% και 1% περμεθρίνη (Ψείρες κεφαλής)

ΠΧΠ

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Για λόγους προφύλαξης, η χρήση του {εφευρεθέντος ονόματος} κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν οι εναλλακτικές θεραπευτικές αγωγές δεν είναι αποτελεσματικές και / ή απαιτείται θεραπεία με περμεθρίνη λόγω της κλινικής κατάστασης της γυναίκας.

ΦΟΧ

Για λόγους προφύλαξης, δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Χ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν σας το συμβουλεύσει ο γιατρός σας.

- 2) **Συμπερίληψη δήλωσης σχετικά με την "αποτυχία θεραπείας και την ανάπτυξη αντοχής" για την ένδειξη ψείρας της κεφαλής**

0,43%, 0,5% και 1% περμεθρίνη

ΠΧΠ

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Εάν μετά από 7-10 ημέρες θεραπείας με περμεθρίνη βρεθούν ζωντανές ψείρες, η θεραπεία με περμεθρίνη πρέπει να επαναληφθεί. Εάν μετά από 14-20 ημέρες η μόλυνση εξακολουθεί να είναι ενεργή η θεραπεία με ένα εναλλακτικό προϊόν πρέπει να εξεταστεί.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αδυναμία θεραπείας και ανάπτυξη αντοχής

Η διακύμανση των ποσοστών κλινικής επιτυχίας στην περμεθρίνη στη θεραπεία της ψείρας της κεφαλής έχει παρατηρηθεί γεωγραφικά και με την πάροδο του χρόνου. Οι παράγοντες που συνδέονται με την αποτυχία της θεραπείας περιλαμβάνουν σφάλματα δοσολογίας ή λανθασμένης χορήγησης, έλλειψη ταυτόχρονης θεραπείας των μελών της οικίας και επανεμφάνιση από επαφές της κοινότητας. Επιπλέον, ανιχνεύθηκε αντίσταση στην περμεθρίνη. Ωστόσο, δεν μπορεί να διαπιστωθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης αποτελεσματικότητας και των μεταλλάξεων που είναι γνωστό ότι προσδίδουν αντίσταση στα πυρεθροειδή.

ΦΟΧ

3. Τρόπος χρήσης

Εάν μετά από 7-10 ημέρες θεραπείας με περμεθρίνη βρεθούν ζωντανές ψείρες, η θεραπεία με περμεθρίνη πρέπει να επαναληφθεί. Αν μετά από 14-20 ημέρες εξακολουθούν να υπάρχουν ζωντανές ψείρες, θα πρέπει να συμβουλευτείτε τον θεράποντα ιατρό για να εξετάσετε τις κατάλληλες εναλλακτικές επιλογές θεραπείας.

Παράρτημα ΙΙΙ
Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή αυτής της θέσης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή αυτής της θέσης

Υιοθέτηση θέσης CMDh:	Μάιος 2019 Συνάντηση CMDh
Διαβίβαση στις αρμόδιες εθνικές αρχές των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης:	13 Ιουλίου 2019
Εφαρμογή της θέσης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας):	11 Σεπτεμβρίου 2019