

Anexo I

Conclusiones científicas y fundamentos de la variación de los términos de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el informe de evaluación del PRAC sobre el (los) PSUR(s) para permetrina, las conclusiones científicas son las siguientes:

1. Inclusión de una declaración sobre "medidas de precaución durante el embarazo" para la indicación piojos

En base a los datos disponibles para permetrina, la toxicidad asociada para el feto no es concluyente y no se puede claramente excluir un posible riesgo carcinogénico.

Al menos algunas de las evaluaciones no excluyen un potencial carcinogénico de la sustancia activa permetrina. La "Joint Meeting on Pesticide Residues" (JMPR) de la OMS/FAO evaluó la permetrina en 1999 y concluyó que la sustancia posee un potencial oncogénico muy débil y una probabilidad remota de potencial oncogénico en humanos. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) clasificó la permetrina como no clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los humanos (Grupo 3), debido a la evidencia inadecuada en animales de experimentación. Además, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US-EPA, por sus siglas en inglés) evaluó la permetrina como "Probable de ser carcinogénica para los humanos" por vía oral.

Por otro lado, Yamada et al. (2017) concluyeron en un estudio no clínico, que la permetrina probablemente no dará lugar a un aumento en la susceptibilidad al desarrollo de tumores de pulmón en humanos y que los ICSR evaluados por Infectopharm no muestran ninguna indicación de potencial carcinogénico.

Además, también la revisión sistemática realizada por Boffetta et al. (2018) no pudo resolver las incertidumbres con respecto al potencial carcinogénico de la permetrina. En base a los estudios seleccionados en esta revisión sistemática, los autores concluyeron que la exposición a la permetrina no parecía implicar un riesgo de cáncer en los seres humanos. Los resultados en mieloma múltiple y leucemia infantil son débiles e inconsistentes, y requieren replicación en poblaciones independientes. Por lo tanto, también a partir de esta revisión, especialmente el riesgo de leucemia infantil sigue siendo dudoso.

En resumen, el riesgo carcinogénico de permetrina no está comprobado ni puede excluirse definitivamente con los datos disponibles presentados en este PSUSA. Aunque es probable que se pueda asumir, especialmente a partir de los cálculos presentados por Infectopharm, que el riesgo de cáncer durante la vida por permetrina parece ser bajo en niños a partir de 2 meses y en adultos cuando se aplica tópicamente según las indicaciones.

Sin embargo, tras la discusión sobre el riesgo de carcinogenicidad (leucemia infantil) en niños con una exposición a pesticidas en el útero, según el estudio de Ferreira et al. (2013) en el último PSUSA, los nuevos datos proporcionados en este período de PSUR no pueden resolver las incertidumbres con respecto a este riesgo.

Adicionalmente, los dos estudios mencionados por GSK (Kennedy 2005; Mytton 2007), que evalúan la exposición durante el embarazo, no pueden excluir el riesgo de anomalías congénitas debido a la limitación por tamaños de muestra demasiado pequeños. Además, no se pueden extraer conclusiones de estos estudios con respecto al posible potencial carcinogénico, ya que solo para el estudio pequeño de Kennedy 2005 (resultado de 113 embarazos completos con uso de permetrina) se realizó un seguimiento de los casos.

Dado que no es posible confirmar o excluir firmemente un posible riesgo para el feto debido a las limitaciones metodológicas de los estudios observacionales anteriores, sería muy conveniente realizar estudios adicionales. Sin embargo, se considera que la viabilidad de evaluar el potencial carcinogénico de los productos que contienen permetrina a través de futuros estudios de bases de datos es baja,

debido a la larga latencia del resultado, la baja exposición durante el embarazo, la necesidad de enlazar los datos maternos con los de los hijos y las condiciones de prescripción de los medicamentos en países con bases de datos relevantes.

En conclusión, no se puede excluir con claridad un posible riesgo para el feto a partir de todos los datos presentados.

Aparte de eso, con respecto al uso de permetrina en el embarazo, hay también algunas pruebas que muestran una reducción en la eficacia de la permetrina en el tratamiento de los piojos en ciertos países. Además, existen alternativas eficaces para el tratamiento de piojos de acción física.

En resumen, los datos no concluyentes sobre un posible riesgo para el feto justifican que se adopte un enfoque basado en la seguridad para evitar la exposición del feto especialmente en esta indicación con opciones de tratamiento alternativas menos tóxicas.

2. Inclusión de una declaración sobre el "fracaso del tratamiento y desarrollo de resistencia" para la indicación piojos

Existe una alta prevalencia de genes knockdown resistance (kdr)-like en piojos que se asocian a una mayor tolerancia o resistencia a permetrina. Sin embargo, falta una clara correlación entre este genotipo y la tasa de éxito en el tratamiento de los piojos. En muchos casos, no está claro si el fracaso del tratamiento se debe a la adaptación de los piojos o a una aplicación incorrecta o a re-infestación. Sin embargo, los problemas de fracaso del tratamiento deben reflejarse en forma de advertencia en la sección 4.4. de la Ficha Técnica (RCP) y se deben dar unas consideraciones como recomendación oficial. Además, debe incluirse una declaración sobre la dosificación repetida en la sección de dosificación de la Ficha Técnica (RCP) y del prospecto.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas efectuadas por el PRAC.

Fundamentos para la variación de los términos de la(s) Autorización(es) de Comercialización

En base a las conclusiones científicas para permetrina, el CMDh opina que el balance beneficio-riesgo del (de los) medicamento(s) que contienen permetrina permanece inalterado, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh adopta la posición de que las autorizaciones de comercialización de los productos en el ámbito de esta evaluación única del PSUR deben variar. En la medida en que medicamentos adicionales conteniendo permetrina están actualmente autorizados en la UE o están sujetos a futuros procedimientos de autorización en la UE, la CMDh recomienda que los Estados Miembros afectados y los solicitantes / titulares de autorizaciones de comercialización tomen la debida consideración a esta posición del CMDh.

Anexo II

Correcciones en la información del producto de los medicamentos autorizados a nivel nacional

Correcciones que se incluirán en las secciones pertinentes de la Información del Producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~)

1) Inclusión de una declaración sobre "medidas de precaución durante el embarazo" para la indicación piojos

Debe incluirse la siguiente frase en todas las Fichas Técnicas (RCP) con respecto a la indicación piojos:

0,43%; 0,5% y 1% de permetrina (piojos)

Ficha Técnica (RCP)

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Por razones de precaución, debe evitarse el uso de {nombre inventado} durante el embarazo, a menos que las alternativas de tratamiento de acción física no sean efectivas y / o se requiera tratamiento con permetrina debido al estado clínico de la mujer.

Prospecto

Por razones de precaución, no debe usar X durante el embarazo a menos que su médico le indique que lo haga.

2) Inclusión de una declaración sobre "fracaso del tratamiento y desarrollo de resistencia" para la indicación piojos

0,43%, 0,5% y 1% de permetrina

Ficha Técnica (RCP)

4.2 Posología y forma de administración

Si tras 7-10 días de tratamiento con permetrina se encuentran piojos vivos, se debe repetir el tratamiento con permetrina. Si tras 14-20 días la infestación sigue siendo activa, debe considerarse un tratamiento con un producto alternativo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Fracaso de tratamiento y desarrollo de resistencia

Se han observado diferentes tasas de éxito clínico de permetrina en el tratamiento de piojos tanto geográficamente como en el tiempo. Los factores asociados con el fracaso del tratamiento incluyen dosificación incorrecta, errores de administración, falta de tratamiento concomitante de los restantes miembros de la familia y re-infestación a partir de miembros de la comunidad. Además, se ha detectado resistencia a la permetrina. Sin embargo, no se ha podido establecer una correlación clara entre la falta de eficacia y las mutaciones

conocidas que confieren resistencia a los piretroides. Se debe considerar una recomendación oficial sobre el uso apropiado de agentes pediculicidas.

Prospecto

3. Cómo usar

Si tras 7-10 días de tratamiento con permetrina se encuentran piojos vivos, se debe repetir el tratamiento con permetrina. Si tras 14-20 días todavía se encuentran piojos vivos, se debe consultar al médico que le trata para considerar opciones de tratamiento alternativas apropiadas.

Anexo III

Calendario para la implementación de esta posición

Calendario para la implementación de esta posición

Adopción de la posición del CMDh:	CMDh reunión Mayo 2019
Transmisión a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos de esta posición:	13 Julio 2019
Implementación de la posición en los Estados Miembros (presentación de la variación por el Titular de la Autorización de Comercialización):	11 Septiembre 2019