

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la (ou les) autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

En tenant compte du rapport d'évaluation du PRAC concernant le(s) PSUR(s) sur la perméthrine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

1. Inclusion d'une mention relative aux « mesures de précaution à prendre pendant la grossesse » pour l'indication du traitement de la pédiculose du cuir chevelu (poux de tête)

Sur la base des données disponibles sur la perméthrine, la toxicité associée sur l'enfant à naître n'est pas établie et un risque carcinogène possible ne peut être clairement exclu.

Au moins certaines des évaluations n'excluent pas un potentiel carcinogène de la substance active perméthrine. La Réunion conjointe OMS/FAO sur les résidus de pesticides (JMPR) a évalué la perméthrine en 1999 et a conclu que cette substance possède un très faible potentiel carcinogène et une probabilité faible de potentiel carcinogène chez l'être humain. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) considère la perméthrine comme « inclassifiable » en ce qui concerne sa carcinogénicité chez l'être humain (Groupe 3), en raison de données insuffisantes chez l'animal dans le contexte expérimental. En outre, l'Agence américaine de protection de l'environnement (US-EPA) a évalué la perméthrine comme « susceptible d'être carcinogène chez l'être humain » lors de l'administration par voie orale.

D'autre part, Yamada *et al.* (2017) ont conclu dans le cadre d'une étude non clinique que la perméthrine n'était pas susceptible d'entraîner une augmentation de la prédisposition au développement de tumeurs pulmonaires chez l'être humain et les rapports de cas individuels de pharmacovigilance (ICSR) évalués par Infectopharm ne révèlent aucune indication de potentiel carcinogène.

De plus, la revue systématique effectuée par Boffetta *et al.* (2018) n'a également pas permis de résoudre les incertitudes concernant le potentiel carcinogène de la perméthrine. Sur la base de la sélection d'études considérée pour cette revue systématique, les auteurs ont conclu que l'exposition à la perméthrine ne semblait pas entraîner un risque de cancer chez l'être humain. Les résultats concernant le myélome multiple et la leucémie de l'enfant sont limités et incohérents et nécessitent une réplification dans des populations indépendantes. Par conséquent, le risque de leucémie de l'enfant en particulier demeure incertain également selon cette revue.

En résumé, le risque carcinogène de la perméthrine n'est pas avéré et ne peut être définitivement exclu sur la base des données disponibles soumises dans le cadre de ce PSUSA. Bien que l'on puisse supposer, notamment d'après les calculs présentés par Infectopharm, que le risque à vie de cancer lié à la perméthrine semble être faible chez les enfants âgés de 2 mois et plus et chez l'adulte en cas d'administration topique conforme à l'indication,

il n'en reste pas moins que, suite à la discussion relative au risque carcinogène (leucémie pédiatrique) chez des enfants exposés *in utero* au pesticide sur la base de l'étude de Ferreira *et al.* (2013) dans le dernier PSUSA, les nouvelles données fournies pour la période de ce PSUR ne permettent pas de résoudre les incertitudes relatives à ce risque.

De plus, les deux études mentionnées par GSK (Kennedy 2005 ; Mytton 2007), qui évaluent l'exposition au cours de la grossesse, n'ont pas pu exclure le risque d'anomalies congénitales en raison des limites liées aux tailles d'échantillons trop petites. En outre, aucune conclusion ne peut être tirée de ces études en ce qui concerne la possibilité de potentiel carcinogène, dans la mesure où un suivi n'a été effectué que dans le cadre de la petite étude de Kennedy 2005 (113 grossesses avec exposition à la perméthrine et dont l'issue est connue).

Étant donné qu'il n'est pas possible de confirmer ou d'exclure définitivement un risque possible pour l'enfant à naître en raison des limites méthodologiques des études observationnelles antérieures, d'autres études seraient fortement souhaitables. Cependant, la faisabilité de l'évaluation du potentiel carcinogène des produits à base de perméthrine au moyen de futures études de bases de données est considérée faible, compte tenu du temps de latence important du résultat, des faibles taux d'exposition au cours de la grossesse, de la nécessité d'établir un lien entre les données de la mère et de l'enfant, et du statut de prescription de ces médicaments dans les pays disposant de bases de données pertinentes.

En conclusion, un risque possible pour l'enfant à naître ne peut être clairement exclu sur la base de l'ensemble des données présentées.

Par ailleurs, en ce qui concerne l'utilisation de la perméthrine au cours de la grossesse, certaines données montrent également une réduction de l'efficacité de la perméthrine pour le traitement de la pédiculose du cuir chevelu (poux de tête) dans certains pays. En outre, il existe des traitements anti-poux alternatifs efficaces à action mécanique.

En résumé, les données non concluantes sur le risque possible pour l'enfant à naître requièrent l'adoption d'une approche basée sur la sécurité pour éviter l'exposition d'enfants à naître, en particulier dans cette indication pour laquelle il existe des options thérapeutiques alternatives moins toxiques.

2. Inclusion d'une mention relative aux « échec du traitement et développement d'une résistance » pour l'indication de traitement de la pédiculose du cuir chevelu (poux de tête)

Il existe une forte prévalence de gènes « knockdown resistance (kdr)-like » chez le pou de tête, associés à une tolérance ou une résistance accrues à la perméthrine. Cependant, aucune corrélation claire n'a été établie entre ce génotype et le taux de réussite dans le traitement anti-poux. Dans de nombreux cas, il n'a pas été établi si l'échec du traitement est lié à une adaptation du pou, à une application incorrecte ou une ré-infestation. Cependant, les problèmes d'échec du traitement doivent être reflétés dans une mention d'avertissement à la rubrique 4.4. du RCP et les recommandations officielles doivent être prises en compte. De plus, une mention relative à l'administration répétée doit être incluse dans la rubrique Posologie du RCP et de la notice.

Le CMDh est d'accord avec les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la (ou les) autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la perméthrine, le CMDh est de l'avis que le rapport bénéfices/risques des produits à base de perméthrine est inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh arrive à la conclusion que la (ou les) autorisation(s) de mise sur le marché des produits concernés par ce PSUSA doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments à base de perméthrine sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de futures procédures d'autorisation dans l'UE, le CMDh recommande que les États membres et demandeurs/titulaires d'autorisation(s) de mise sur le marché concernés tiennent compte de cette décision du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du (ou des)
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à inclure dans les rubriques pertinentes des informations sur le produit (**nouveau libellé souligné et en caractères gras, texte supprimé barré**)

- 1) **Inclusion d'une mention relative aux « mesures de précaution à prendre pendant la grossesse » pour l'indication de traitement de la pédiculose du cuir chevelu (poux de tête)**

La phrase suivante doit être incluse dans tous les RCP pour l'indication de traitement de la pédiculose du cuir chevelu (poux de tête) :

0,43 % ; 0,5 % et 1 % de perméthrine (poux de tête)

RCP

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Par mesure de précaution, l'utilisation de {nom de fantaisie} doit être évitée au cours de la grossesse sauf si les traitements alternatifs à action mécanique se sont avérés inefficaces et/ou le traitement par perméthrine est requis en raison de l'état clinique de la patiente.

Notice

Par mesure de précaution, n'utilisez pas X au cours de la grossesse, sauf si votre médecin vous l'a recommandé.

- 2) **Inclusion d'une mention relative aux « échec du traitement et développement d'une résistance » pour l'indication de traitement de la pédiculose du cuir chevelu (poux de tête)**

0,43 %, 0,5 % et 1 % de perméthrine

RCP

4.2 Posologie et mode d'administration

Si, après 7 à 10 jours de traitement par la perméthrine, des poux vivants sont toujours présents, le traitement par perméthrine doit être répété. Si, après 14 à 20 jours, l'infestation est toujours active, le traitement par un autre produit doit être envisagé.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Échec du traitement et développement d'une résistance

Des taux variables de réussite clinique de la perméthrine dans le traitement des poux de tête ont été observés dans différentes régions géographiques et au fil du temps. Les facteurs associés à l'échec du traitement incluent des erreurs de dosage ou d'administration, l'absence de traitement concomitant des autres membres de la famille, et la ré-infestation par contact au sein de la communauté. De plus, une résistance à la perméthrine a été détectée. Cependant, aucune corrélation claire n'a pu être établie entre le manque d'efficacité et les mutations connues pour conférer une résistance aux

pyréthrinoïdes. Les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents pédiculicides doivent être prises en compte.

Notice

3. Comment l'utiliser

Si, après 7 à 10 jours de traitement par la perméthrine, des poux vivants sont toujours présents, le traitement par perméthrine doit être répété. Si, après 14 à 20 jours, des poux vivants sont toujours présents, consultez votre médecin traitant pour envisager des options thérapeutiques alternatives appropriées.

Annexe III
Calendrier pour la mise en œuvre de cette décision

Calendrier pour la mise en œuvre de cette décision

Adoption de la décision du CMDh :	Réunion du CMDh en mai 2019
Transmission aux autorités nationales compétentes des traductions des annexes à la décision :	13 juillet 2019
Mise en œuvre de la décision par les États membres (dépôt de la demande de modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	mercredi 11 septembre 2019