

Prilog I.
**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za permetrin, znanstveni zaključci su sljedeći:

1. **Uključenje navoda o "mjerama opreza tijekom trudnoće" za indikaciju infestacije ušima glave**

Na osnovu dostupnih podataka za permetrin, o povezanoj toksičnosti za nerođeno dijete se ne može donijeti konačan zaključak te se mogući kancerogeni rizik ne može jasno isključiti.

Barem nekolicina procjena ne isključuje kancerogeni potencijal djelatne tvari permetrin. Na 'Zajedničkom sastanku o ostatcima pesticida' (engl. *Joint Meeting on Pesticide Residues*, JMPR) WHO-a/FAO-a 1999. godine, procjenjivao se permetrin i zaključeno je da tvar posjeduje vrlo slab onkogeni potencijal i malu vjerojatnost onkogenog potencijala u ljudi. Međunarodna agencija za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) svrstala je permetrin u skupinu koju nije moguće klasificirati obzirom na njegovu kancerogenost u ljudi (grupa 3), obzirom na neodgovarajuće dokaze na eksperimentalnim životinjama. Dodatno, Agencija za očuvanje okoliša Sjedinjenih Američkih Država (US-EPA) procijenila je permetrin kao "Vjerojatno kancerogen za ljude" kad se primjenjuje peroralno.

S druge strane, Yamade i sur. (2017.) zaključili su u sklopu nekliničkog ispitivanja da permetrin vjerojatno neće dovesti do povećane podložnosti razvoju raka pluća u ljudi, a ICSR-ovi koje je procijenio Infectopharm ne ukazuju ni na kakav kancerogeni potencijal.

Nadalje, sustavni pregled Boffeta i sur. (2018.) nije mogao razriješiti dileme vezane uz kancerogeni potencijal permetrina. Na temelju odabranih ispitivanja ovoga sustavnog pregleda, autori su zaključili kako se čini da izloženost permetrinu ne podrazumijeva nužno rizik od raka u ljudi. Rezultati na multiplom mijelomu i dječjoj leukemiji su slabi i nedosljedni i zahtijevaju replikaciju u nezavisnim populacijama. Stoga iz ove procjene osobito rizik od dječje leukemije ostaje nejasan.

Ukratko, kancerogeni rizik permetrina niti je dokazan niti se može sa sigurnošću isključiti na temelju podataka priloženih u ovom PSUSA postupku. Iako se vjerojatno može pretpostaviti, posebice iz prikazanih izračuna Infectopharm-a, da se cjeloživotni rizik od raka kod primjene permetrina čini nizak za djecu starosti od 2 mjeseca i odraslih kada se obzirom na indicaciju primjeni topikalno.

Pored toga, rasprava koja je uslijedila na temu rizika od kancerogenosti (dječja leukemija) u djece koja su u uterusu bila izložena pesticidima, a na temelju ispitivanja Ferreira-e i sur. (2013.) u posljednjem PSUSA postupku, kao i novih podataka dobivenih unutar ovog PSUR perioda, nije mogla razriješiti nejasnoće rizika.

Dodatno, dva ispitivanja spomenuta od strane GSK-a (Kennedy 2005; Mytton 2007), koja procjenjuju izloženost tijekom trudnoće, nisu mogla izuzeti rizik od urođenih mana uslijed ograničenosti premalom veličinom uzorka. Dodatno, ne može se izvući zaključak iz ovih ispitivanja vezano uz kancerogeni potencijal, obzirom da je samo za malo ispitivanje koje je proveo Kennedy 2005. (113 iznešenih trudnoća uz primjenu permetrina) postojalo razdoblje praćenja slučajeva.

Kako nije moguće čvrsto potvrditi ili isključiti mogući rizik za nerođeno dijete uslijed metodološke ograničenosti prethodnih opservacijskih ispitivanja, dodatna su ispitivanja vrlo poželjna. Međutim, mogućnost procjene kancerogenog potencijala lijekova koji sadrže permetrin putem budućih baza podataka ispitivanja smatra se vrlo malo vjerojatnom zbog dugog čekanja na ishod, niske izloženosti tijekom trudnoće, potrebe za povezivanjem podatka majke s podacima njezine djece i načina propisivanja i izdavanja lijeka u zemljama s relevantnim bazama podataka.

Zaključno, mogući rizik za nerođeno dijete ne može se jasno isključiti na temelju dostupnih podataka. Osim toga, s obzirom na primjenu permetrina u trudnoći, postoje određeni dokazi koji pokazuju smanjenje učinkovitosti permetrina u liječenju infestacije ušima glave u odabranim zemljama. Dodatno, postoje učinkovite zamjenske metode liječenja infestacije ušima mehaničkim putem.

Ukratko, s obzirom na podatke o mogućem riziku za nerođeno dijete na osnovu kojih se ne može donijeti konačan zaključak, opravdana je primjena sigurnog pristupa kako bi se izbjeglo izlaganje nerođenog djeteta, osobito kod ove indikacije za koju postoji drugi, manje toksičan pristup.

2. **Uključenje navoda o "neuspjehu liječenja infestacije i razvoju rezistencije" za indikaciju infestacije ušima glave**

U ušiju postoji visoka prevalencija gena sličnih *knockdown resistance* (kdr) genu, a koji su povezani s povećanom tolerancijom ili rezistencijom na permetrin. Međutim, nedostaje jasna korelacija između ovoga genotipa i stope uspjeha u odstranjivanju uši. U mnogim je slučajevima nejasno je li neuspjeh odstranjivanja posljedica adaptacije uši, neispravne primjene ili ponovne infestacije. Međutim,

problemi neuspjeha liječenja bi se trebali odražavati u upozorenju u dijelu 4.4. SmPC-a, a trebalo bi razmotriti i službene smjernice. Dodatno, potrebno je uvrstiti upozorenje o ponovljenom doziranju u dio o doziranju u SmPC-u i PIL-u.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za permetrin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) permetrin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže permetrin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.
Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

1) Uključenje navoda o "mjerama opreza tijekom trudnoće" za indikaciju infestacije ušima glave

Sljedeću je rečenicu potrebno uključiti u sve SmPC-ove vezano uz indikaciju infestacije ušima glave:

Permetrin 0,43%; 0,5% i 1% (uši glave)

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Zbog mjera opreza, primjenu { novoizumljeno ime } tijekom trudnoće potrebno je izbjegavati osim ako su druge, mehaničke metode liječenja bile neučinkovite i/ili je liječenje pomoću permetrina potrebno zbog kliničkog stanja žene.

Uputa o lijeku

Zbog mjera opreza, nemojte primjenjivati X tijekom trudnoće osim ako Vam to nije savjetovao Vaš liječnik.

2) Uključenje navoda o "neuspjehu liječenja i razvoju rezistencije" za indikaciju infestacije ušima

Permetrin 0,43%; 0,5% i 1%

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.2 Doziranje i način primjene

Ako se nakon 7 – 10 dana liječenja primjenom permetrina pronađu žive uši, primjenu permetrina treba ponoviti. Ako je nakon 14 – 20 dana infestacija još aktivna, potrebno je razmotriti mogućnost primjene drugih lijekova.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neuspjeh liječenja i razvoj rezistencije

Geografski i tijekom vremena, primijećena je promjenjiva stopa kliničkog uspjeha u liječenju infestacije ušima permetrinom. Faktori povezani s neuspjehom liječenja uključuju netočno doziranje i pogreške u primjeni, izostanak istovremenog liječenja ostalih članova kućanstva i ponovnu infestaciju u kontaktu s drugima. Nadalje, utvrđena je rezistencija na permetrin. Međutim, nije utvrđena jasna povezanost između manjka djelotvornosti i mutacija za koje se zna da uzrokuju otpornost na piretroid. Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni pedikulocida.

Uputa o lijeku

3. Kako primjenjivati

Ako se nakon 7 – 10 dana liječenja primjenom permetrina pronađu žive uši, primjenu permetrina treba ponoviti. Ako se i nakon 14 – 20 dana pronađu žive uši, potrebno je posavjetovati se s nadležnim liječnikom kako bi se razmotrile druge odgovarajuće mogućnosti liječenja.

Prilog III.
Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u svibnju 2019.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	13. srpnja 2019
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	11. rujna 2019