

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a permetrinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

1. **A fejtetvek ellen javallott készítmények kísérőirataiba az „elővigyázatosság terhesség alatt” figyelmeztetés bevezetése**

A permetrinre vonatkozó rendelkezésre álló adatok alapján a születendő gyermekre nézve a toxicitása nem egyértelmű, és a lehetséges karcinogenitás kockázatát nem lehet egyértelműen kizárni.

Az értékelések egy része nem zárja ki a permetrin hatóanyag potenciális rákkeltő hatását. A WHO/FAO peszticid-reziduumok témájában tartott közös ülésén, 1999-ben értékelte a permetrint, és arra a következtetésre jutott, hogy a hatóanyag nagyon gyenge onkogén potenciálú, és emberben az onkogén potenciál valószínűsége alacsony. A Nemzetközi Rákkutatási Ügynökség (International Agency for Research on Cancer, IARC) besorolása szerint a permetrin humán rákkeltő hatása alapján nem osztályozható (3. csoport), mivel nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték kísérleti állatokon. Az Egyesült Államok Környezetvédelmi Hivatalának (United States Environmental Protection Agency, US-EPA) értékelése alapján a permetrin szájon át alkalmazva az „emberben valószínűleg rákkeltő” osztályba sorolható.

Másrészről, Yamada és munkatársai (2017) egy nem klinikai vizsgálatban arra a következtetésre jutottak, hogy a permetrin valószínűleg nem fogja fokozni emberben a tüdődaganat kialakulására való hajlamot, és az Infectopharm által értékelt egyedi gyógyszerbiztonsági jelentések nem mutatják semmilyen jelét rákkeltő potenciálnak.

Továbbá, Boffetta és munkatársai (2018) szisztematikus áttekintése sem tudta feloldani a permetrin rákkeltő potenciáljával kapcsolatos bizonytalanságokat. E szisztematikus áttekintés válogatott tanulmányai alapján a szerzők arra jutottak, hogy a permetrin-expozíciónak emberben valószínűleg nincs daganatkeltő kockázata. A myeloma multiplexre és a gyermekkori leukémiára vonatkozó eredmények gyengék és nem következtetések, független betegcsoportokon meg kell ismételni azokat. Következésképpen, ennek az áttekintésnek az alapján is, különösen a gyermekkori leukémia veszélye továbbra is bizonytalan.

Összefoglalva, a permetrin rákkeltő kockázata sem nem bizonyított, sem nem zárható ki véglegesen az ebben a PSUSA-eljárásban benyújtott rendelkezésre álló adatok alapján. Azonban feltételezhető, különösen az Infectopharm bemutatott számításai alapján, hogy a permetrin rákkeltő hatásának az egész életre vetített kockázata alacsony a 2 hónaposnál idősebb gyermekeknél és a felnőtteknél, ha azt a javaslatnak megfelelően topicalisan alkalmazzák.

Mindazonáltal a legutóbbi PSUSA-ban szereplő, Ferreira és munkatársai (2013) által a méhen belüli peszticidexpozíció gyermekkori rákkeltő hatásának kockázatáról (gyermekkori leukémia) végzett tanulmányról szóló vita folytatásaként az ebben a PSUR-időszakban benyújtott új adatok nem tudták feloldani a bizonytalanságot ezzel a kockázattal kapcsolatban.

Továbbá, a GSK által említett két tanulmány (Kennedy 2005; Mytton 2007), amely a terhesség alatti expozíciót értékeli, nem tudta kizárni a fejlődési rendellenességek kockázatát a túl kicsi mintákból adódó korlátok miatt. Ezen túlmenően ezekből a vizsgálatokból nem lehet következtetést levonni a lehetséges rákkeltő hatás tekintetében sem, mivel csak a Kennedy által végzett kis volumenű vizsgálatban (2005) végeztek utánkövetést (113 befejezett terhesség kimenetele permetrin alkalmazása mellett).

Mivel nem lehet egyértelműen megerősíteni vagy kizárni a lehetséges kockázatot a magzatra nézve a korábbi megfigyeléses vizsgálatok módszertani korlátai miatt, rendkívül ajánlatos lenne további vizsgálatokat végezni. Azonban a permetrint tartalmazó termékek rákkeltő potenciáljának értékelése a jövőben adatbázis-vizsgálatok alapján kevésbé megvalósítható a kimenetel hosszú lappangása, a

terhesség alatti alacsony expozíció, az anya és a gyermek adatainak összekapcsolásának szükségességére, valamint a megfelelő adatbázisokkal rendelkező országokban a gyógyszer kiadhatósági kategóriája miatt.

Következésképpen a magzatot érintő lehetséges veszélyt nem lehet egyértelműen kizárni a bemutatott adatok alapján.

Emellett a permetrin terhesség alatti alkalmazása tekintetében néhány országból vannak bizonyítékok, amelyek a fejtetű kezelésével kapcsolatban a permetrin hatékonyságának csökkenését mutatják. Ezen kívül léteznek hatékony fizikális alternatívái is a fejtetvesség kezelésének.

Összefoglalva, a nem meggyőző adatok a születendő gyermekekre vonatkozó lehetséges kockázatokról indokolják a biztonság alapú megközelítés alkalmazását a születendő gyermek expozíciójának elkerülése érdekében, különösen ebben az indikációban, ahol alternatív, kevésbé toxikus kezelési lehetőségek vannak.

2. A fejtetvek ellen javallott készítmények kísérőiratainak kiegészítése a következő állítással: „a kezelés sikertelensége és rezisztencia kialakulása”.

A kdr- (knockdown resistance) gének prevalenciája jelentős a fejtetűben, ami megnövekedett permetrin-toleranciával vagy -rezisztenciával társul. Ugyanakkor hiányzik az egyértelmű korreláció a genotípus és a fejtetvesség kezelésének sikeressége között. Sok esetben nem tisztázott, hogy a kezelés sikertelenségének a tetvek adaptációja, a helytelen használat vagy az újrafertőződés az oka. Mindazonáltal a kezelés sikertelenségének kérdését figyelmeztetésként fel kell tüntetni az alkalmazási előírás (SmPC) 4.4 pontjában, és ezt a hivatalos útmutatókban is célszerű megfontolni. Ezen felül az ismételt adagolásra vonatkozó leírást is tartalmaznia kell az alkalmazási előírás és a betegájékoztató adagolásra vonatkozó részének.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A permetrinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a permetrin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, permetrint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

1) A fejtetvek ellen javallott készítmények kísérőirataiba az „elővigyázatosság terhesség alatt” figyelmeztetés bevezetése

A következő állítást valamennyi alkalmazási előírásnak tartalmaznia kell a fejtetvek elleni javallatban:

0,43%; 0,5% és 1% permetrin (fejtetvesség)

Alkalmazási előírás

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

Elővigyázatosságból a {fantázianév} használata terhesség alatt kerülendő, kivéve ha a fizikális kezelési lehetőségek hatástalanok voltak és/vagy a permetrin-kezelés a várandós nő klinikai állapota miatt indokolt.

Betegtájékoztató

Elővigyázatosságból ne használja az X-et a terhesség ideje alatt, kivéve ha azt kezelőorvosa ajánlja Önnek.

2) A fejtetvek ellen javallott készítmények kísérőiratainak kiegészítése a következő állítással: „a kezelés sikertelensége és rezisztencia kialakulása”

0,43%; 0,5% és 1% permetrin

Alkalmazási előírás

4.2 Adagolás és alkalmazás

Amennyiben a permetrin-kezelés után 7-10 nappal élő tetveket talál, a permetrin-kezelést meg kell ismételni. Ha 14-20 nap után a fertőzés nem szűnt meg, meg kell fontolni egy alternatív készítménnyel végzett kezelést.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kezelés sikertelensége és rezisztencia kialakulása

Földrajzilag és időben eltérő klinikai sikerességi arányokat tapasztaltak a fejtetű permetrinnel történő kezelésekor. A kezelés sikertelenségében szerepet játszó tényezők között szerepel a helytelen adagolás vagy nem megfelelő alkalmazás, a családtagok egyidejű kezelésének hiánya, továbbá az újrafertőződés a közösségben. Ezen felül permetrin-rezisztenciát is észleltek. Azonban nem volt megállapítható egyértelmű kapcsolat a hatásosság hiánya és a piretroid-rezisztenciát ismertén átadó mutációk között. A pediculicid szerek megfelelő használatára vonatkozó hivatalos útmutatást figyelembe kell venni.

Betegtájékoztató

3. Hogyan kell alkalmazni az X-et?

Amennyiben a permetrin-kezelés után 7-10 nappal élő tetveket talál, a permetrines kezelést meg kell ismételni. Ha 14-20 nap után is talál még élő tetveket, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával a megfelelő egyéb kezelési lehetőségek mérlegelése céljából.

III. melléklet
Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2019. májusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2019. július 13.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2019. szeptember 11.