

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC), del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Update Report, PSUR) per permetrina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

1. Aggiunta di una avvertenza riguardante “misure precauzionali in gravidanza” per l’indicazione pidocchi del capo

I dati disponibili per permetrina e la tossicità associata al nascituro non sono conclusivi ed un possibile rischio carcinogenico non può essere chiaramente escluso.

Diverse valutazioni non escludono il potenziale carcinogenico del principio attivo permetrina. La Riunione congiunta OMS/FAO sui residui di pesticidi (*Joint Meeting on Pesticide Residues – JMPR*) aveva valutato la permetrina nel 1999 e concluso che la sostanza possiede un debole potenziale oncogenico e una remota possibilità di potenziale oncogenico nell’uomo. A causa di inadeguate evidenze sperimentali negli animali, l’Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (*International Agency for Research on Cancer – IARC*) ha classificato la permetrina come “non classificabile” in relazione alla sua carcinogenicità nell’uomo (Gruppo 3). Inoltre, a seguito di valutazione, l’Agenzia per la protezione dell’ambiente degli Stati Uniti d’America (*United States Environmental Protection Agency – US-EPA*) ha classificato la permetrina, quale “probabile carcinogenico per l’uomo”, se somministrata per via orale.

D’altra parte, in uno studio non clinico, Yamada *et al.* (2017) sono giunti alla conclusione che è improbabile che la permetrina conduca ad un aumento della suscettibilità allo sviluppo del tumore polmonare nell’uomo ed i rapporti individuali di sicurezza (ICSR) esaminati da Infectopharm non mostrano alcuna indicazione di potenziale carcinogenico.

Inoltre, anche la revisione sistematica condotta da Boffetta *et al.* (2018) non ha risolto le incertezze relative al potenziale carcinogenico della permetrina. Sulla base degli studi presi in esame nel quadro di questa revisione sistematica, gli autori sono giunti alla conclusione che l’esposizione alla permetrina non sembra comportare un rischio oncologico negli esseri umani. I risultati relativi a mieloma multiplo e leucemia infantile sono deboli ed inconsistenti e richiedono una loro replicazione su popolazioni indipendenti. Pertanto, anche alla luce di questa revisione il rischio di leucemia infantile rimane particolarmente incerto.

In sintesi, sulla base dei dati disponibili presentati all’interno di questo PSUSA, il rischio carcinogenico della permetrina non è né dimostrato, né può essere completamente escluso, sebbene si possa presumere, in particolare dai calcoli presentati da Infectopharm che, se applicato per via topica, come da indicazione, nell’arco della vita il rischio di cancro dovuto alla permetrina sia basso nei bambini a partire dall’età di 2 mesi e negli adulti.

Tuttavia, a seguito della discussione sul rischio di carcinogenicità (leucemia infantile) nei bambini con esposizione intrauterina a pesticidi basata sullo studio di Ferreira *et al.* (2013) riportata nello PSUSA precedente, nuovi dati forniti relativi al periodo del presente PSUR non hanno consentito di risolvere le incertezze legate a tale rischio.

Inoltre, i due studi citati da GSK (Kennedy 2005; Mytton 2007), i quali analizzano l’esposizione in gravidanza, non hanno potuto escludere il rischio di difetti alla nascita a causa dei limiti dovuti alle dimensioni troppo piccole del campione. Inoltre, non è possibile trarre da questi studi alcuna conclusione in merito al potenziale carcinogenico, poichè solo nel piccolo studio di Kennedy 2005 (113 gravidanze portate a termine da soggetti trattati con permetrina), sono state effettuate attività di follow-up.

Poiché, a causa dei limiti metodologici dei precedenti studi osservazionali, non è possibile confermare o escludere con certezza un possibile rischio per il nascituro, sarebbero necessari ulteriori studi. Tuttavia, a causa del lungo periodo di latenza dell'effetto, della bassa esposizione in gravidanza, della necessità di disporre di dati che consentano di correlare i dati delle madri con quelli dei propri figli e, nei paesi che dispongono di importazioni banche-dati, della condizione di prescrivibilità dei medicinali ai fini della fornitura, la fattibilità di valutazioni del potenziale carcinogenico di prodotti contenenti permetrina, attraverso futuri studi di database, è considerata bassa.

In conclusione, i dati presentati non consentono di escludere in maniera chiara un possibile rischio per il nascituro

Inoltre, per quanto riguarda l'uso della permetrina in gravidanza, in alcuni paesi alcune evidenze dimostrano una riduzione dell'efficacia della permetrina in relazione al trattamento dei pidocchi del capo. Inoltre, per i pidocchi del capo, vi sono efficaci trattamenti ad azione fisica alternativi.

In sintesi, la mancanza di dati conclusivi circa un possibile rischio per il nascituro giustifica l'adozione di un approccio precauzionale di sicurezza, data anche la disponibilità di trattamenti alternativi con tossicità inferiore, al fine di evitare l'esposizione del nascituro ed in modo particolare per questa indicazione.

2. Aggiunta di una avvertenza riguardante "fallimenti del trattamento e sviluppo di resistenza" per l'indicazione pidocchi del capo

Nei pidocchi del capo vi è un'elevata prevalenza di geni knockdown resistance (kdr)-like che sono associati ad una maggiore tolleranza o resistenza alla permetrina. Tuttavia, manca una chiara correlazione tra questo genotipo ed il tasso di successo del trattamento dei pidocchi del capo. In numerosi casi non è chiaro se l'inefficacia del trattamento sia dovuta all'adattamento del pidocchio o ad un'applicazione non corretta del prodotto o ad una reinfestazione. Tuttavia, problemi legati a fallimenti del trattamento devono essere inclusi in un'avvertenza al paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e devono essere forniti orientamenti ufficiali. Inoltre, nel paragrafo riguardante la posologia del riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo, deve essere aggiunta una informazione riguardante le applicazioni ripetute.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedure – human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su permetrina, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti permetrina sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale. Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR.

Nella misura in cui altri medicinali contenenti permetrina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti ed i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul prodotto (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

- 1) **Aggiunta di una avvertenza riguardante “misure precauzionali in gravidanza”, per l’indicazione pidocchi del capo**

La frase seguente deve essere riportata in tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto in riferimento all’indicazione pidocchi del capo:

0.43%; 0.5% e 1% di permetrina (pidocchi del capo)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per ragioni precauzionali, l'uso di {nome di fantasia} durante la gravidanza deve essere evitato a meno che i trattamenti alternativi ad azione fisica siano inefficaci e/o sia richiesto il trattamento con permetrina a causa delle condizioni cliniche della donna.

Foglio illustrativo

Per ragioni precauzionali, non si deve usare X durante la gravidanza, a meno che il medico non ne consigli l’uso.

- 2) **Aggiunta di una avvertenza riguardante “inefficacia del trattamento e sviluppo di resistenza” per l’indicazione pidocchi del capo**

0.43%, 0.5% e 1% di permetrina

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Se dopo 7-10 giorni di trattamento con permetrina sono ancora presenti pidocchi vivi, si deve ripetere il trattamento con permetrina. Se dopo 14-20 giorni l'infestazione è ancora attiva, si deve considerare un trattamento con un prodotto alternativo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego

Inefficacia del trattamento e sviluppo della resistenza

Nel trattamento dei pidocchi con permetrina, sono stati osservati tassi di successo clinico variabili geograficamente e nel tempo. I fattori associati all'insuccesso del trattamento includono dosaggio non corretto o errori di somministrazione, assenza di contemporaneo trattamento dei membri della famiglia e re-infestazione a seguito di contatti in ambito comunitario. Inoltre, è stata rilevata resistenza alla permetrina. Tuttavia, non è stato possibile stabilire una chiara correlazione tra la mancanza di efficacia e le mutazioni note per conferire resistenza ai piretroidi. Circa l’uso appropriato degli agenti pediculocidi, devono essere presi in considerazione gli orientamenti ufficiali.

Foglio illustrativo

3. Come usare il prodotto

Se dopo 7-10 giorni di trattamento con permetrina sono ancora presenti pidocchi vivi, si deve ripetere il trattamento con permetrina. Se dopo 14-20 giorni l'infestazione è ancora attiva, si deve considerare un trattamento con un prodotto alternativo.

Allegato III
Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di maggio 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	13 luglio 2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	11 settembre 2019