

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor permethrine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

1. Opname van een verklaring met betrekking tot 'voorzorgsmaatregelen tijdens de zwangerschap' voor de indicatie hoofdluis

Op basis van de beschikbare gegevens voor permethrine is de daarmee samenhangende toxiciteit voor het ongeboren kind niet duidelijk en kan een mogelijk carcinogeen risico niet met zekerheid worden uitgesloten.

Een carcinogeen potentieel van de werkzame stof permethrine wordt door in ieder geval een aantal van de beoordelingen niet uitgesloten. De 'Joint Meeting on Pesticide Residues' (JMPR) van de WHO/FAO heeft permethrine in 1999 beoordeeld en heeft vastgesteld dat de stof een zeer zwak oncogeen potentieel heeft en dat er een zeer kleine kans is op oncogeen potentieel bij mensen. Het 'International Agency for Research on Cancer' (IARC) classificeerde permethrine als niet te classificeren met betrekking tot de carcinogeniciteit ervan voor mensen (groep 3), vanwege onvoldoende bewijs bij proefdieren. Daarnaast beoordeelde het Amerikaanse 'Environmental Protection Agency' (US-EPA) permethrine als 'waarschijnlijk carcinogeen voor mensen' bij oraal gebruik.

Daarentegen concludeerden Yamada et al. (2017) op basis van een niet-klinisch onderzoek dat permethrine waarschijnlijk niet leidt tot een toename van de gevoeligheid voor het ontwikkelen van een longtumor bij mensen en de door Infectopharm vastgestelde ICSR's wijzen niet op carcinogeen potentieel.

Daarnaast kon ook het systematische review van Boffetta et al. (2018) de onzekerheden met betrekking tot het carcinogene potentieel van permethrine niet wegnemen. Op basis van de geselecteerde onderzoeken van dit systematische review concludeerden de auteurs dat blootstelling aan permethrine bij mensen geen risico op kanker met zich mee leek te brengen. Resultaten over multipel myeloom en leukemie in de kinderjaren zijn zwak en niet consistent. Hiervoor is replicatie in onafhankelijke populaties nodig. Derhalve blijft ook op basis van dit review met name het risico op leukemie in de kinderjaren onzeker.

Samenvattend kan worden gesteld dat het carcinogene risico van permethrine niet bewezen is, maar het kan ook niet definitief worden uitgesloten op basis van de beschikbare gegevens die met deze PSUSA zijn ingediend. Hoewel men waarschijnlijk aan kan nemen, met name op basis van de door Infectopharm geleverde berekeningen, dat het levenslange risico op kanker door permethrine laag lijkt te zijn bij kinderen vanaf 2 maanden en volwassenen wanneer het lokaal volgens de indicatie wordt aangebracht.

Toch konden, na discussie van het risico op carcinogeniciteit (leukemie in de kinderjaren) bij kinderen die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan pesticiden op basis van het onderzoek van Ferreira et al. (2013) in de laatste PSUSA, nieuwe gegevens die zijn aangeleverd in deze PSUR-periode niet de onzekerheden met betrekking tot dit risico wegnemen.

Daarnaast konden de twee onderzoeken die door GSK worden genoemd (Kennedy 2005; Mytton 2007), waarin de blootstelling tijdens de zwangerschap werd beoordeeld, het risico op geboortedefecten niet uitsluiten vanwege de beperking van te kleine steekproefgrootten. Daarnaast kan er geen conclusie worden getrokken uit deze onderzoeken met betrekking tot het mogelijke carcinogene potentieel, omdat alleen voor het kleine onderzoek door Kennedy 2005 (113 volledige zwangerschapsuitkomsten bij gebruik van permethrine) een follow-up van de gevallen is uitgevoerd.

Omdat het vanwege de methodologische beperkingen van eerdere observationele onderzoeken niet mogelijk is om met zekerheid een mogelijk risico voor het ongeborn kind te bevestigen of uit te sluiten, zouden verdere onderzoeken zeer wenselijk zijn. De haalbaarheid van het beoordelen van het carcinogene potentieel van producten met permethrine via toekomstige database-onderzoeken wordt echter beschouwd als laag, vanwege de lange wachttijd tot het resultaat bekend is, de lage blootstelling tijdens de zwangerschap, de noodzaak van het koppelen van gegevens van de moeder aan die van hun kinderen en de voorschrijfstatus van de geneesmiddelen in landen met relevante databases.

Concluderend: een mogelijk risico voor het ongeborn kind kan niet duidelijk worden uitgesloten op basis van alle gepresenteerde gegevens.

Daarnaast bestaat er ook bewijs met betrekking tot het gebruik van permethrine tijdens de zwangerschap waaruit een vermindering van de werkzaamheid van permethrine blijkt met betrekking tot de behandeling van hoofdluis in geselecteerde landen. Bovendien zijn er effectieve systemisch werkende behandelalternatieven voor hoofdluis.

De niet afdoende gegevens over een mogelijk risico voor het ongeborn kind rechtvaardigen samenvattend dus dat met name voor deze indicatie een op veiligheid gebaseerde benadering met andere, minder giftige behandelopties gekozen wordt om blootstelling van het ongeborn kind te vermijden.

2. Opname van een verklaring over de 'mislukte behandeling en ontwikkeling van resistentie' voor de indicatie hoofdluis

Er is een hoge prevalentie van 'knockdown resistance (kdr)''-achtige genen bij hoofdluis die gepaard gaat met een toegenomen verdraagbaarheid van of resistentie tegen permethrine. Een duidelijke correlatie tussen dit genotype en het slagingspercentage voor de behandeling van hoofdluis ontbreekt echter. In veel gevallen is het onduidelijk of de mislukte behandeling wordt veroorzaakt doordat de luis zich aanpast of door het onjuist aanbrengen, of vanwege herinfestatie. Problemen vanwege een mislukte behandeling moeten echter worden vermeld in een waarschuwingstekst in rubriek 4.4 van de SPC en er moet rekening worden gehouden met de officiële richtsnoeren. Daarnaast moet een verklaring over herhaalde toediening worden opgenomen in de rubriek over doseringen in de SPC en bijsluiter.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor permethrine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) permethrine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die permethrine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

1) Opname van een verklaring met betrekking tot 'voorzorgsmaatregelen tijdens de zwangerschap' voor de indicatie hoofdluis

De volgende zin moet worden opgenomen in alle SPC's met betrekking tot de indicatie hoofdluis:

0,43%, 0,5% en 1% permethrine (hoofdluis)

SPC

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit voorzorg dient het gebruik van {fantasiennaam} tijdens de zwangerschap te worden vermeden, tenzij systemisch werkende behandelalternatieven niet werkzaam waren en/of de behandeling met permethrine nodig is vanwege de klinische toestand van de vrouw.

Bijsluiter

Uit voorzorg mag u X niet gebruiken tijdens de zwangerschap tenzij uw arts u adviseert dit wel te doen.

2) Opname van een verklaring over de 'mislukte behandeling en ontwikkeling van resistentie' voor de indicatie hoofdluis

0,43%, 0,5% en 1% permethrine

SPC

4.2 Dosering en wijze van toediening

Als na 7-10 dagen behandeling met permethrine levende luizen worden gevonden, dient de behandeling met permethrine herhaald te worden. Als de infestatie na 14-20 dagen nog steeds actief is, dient behandeling met een ander product overwogen te worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mislukte behandeling en ontwikkeling van resistentie

Geografisch verspreid en in de loop van de tijd zijn verschillende klinische succespercentages van permethrine bij de behandeling van hoofdluis waargenomen. Factoren die verband houden met een mislukte behandeling zijn onder meer onjuiste dosering of fouten bij de toediening, geen gelijktijdige behandeling van gezinsleden en herinfestatie vanwege contacten buitenshuis. Daarnaast is resistentie tegen permethrine vastgesteld. Er kon echter geen duidelijke correlatie worden vastgesteld tussen gebrek aan werkzaamheid en mutaties waarvan bekend is dat ze leiden tot resistentie tegen pyrethroiden. De officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van pediculicide middelen moeten in aanmerking worden genomen.

Bijsluiter

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Als na 7-10 dagen behandeling met permethrine levende luizen worden gevonden, dient de behandeling met permethrine herhaald te worden. Als er na 14-20 dagen nog steeds levende luizen worden gevonden, moet u naar uw behandelend arts gaan en moeten geschikte andere behandelopties overwogen worden.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Mei 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	13/07/2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	11/09/2019

AANHANGSEL I
Beoordelingsrapport van de PRAC over de PSUR