

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących permetryny, wnioski naukowe są następujące:

1. **Uwzględnienie stwierdzenia dotyczącego „środków ostrożności u kobiet w ciąży” w przypadku wskazania w leczeniu wszawicy głowowej**

Dostępne dane dotyczące toksyczności permetryny dla nienarodzonego dziecka nie są miarodajne i nie można jednoznacznie wykluczyć ryzyka działania rakotwórczego.

Co najmniej niektóre z ocen nie wykluczają możliwego działania rakotwórczego substancji czynnej - permetryny. Podczas „wspólnego posiedzenia FAO-WHO ds. pozostałości pestycydów” (JMPR) oceniono permetrynę w 1999 r. i stwierdzono, że substancja ta wykazuje bardzo słaby potencjał onkogenny i występuje niewielkie prawdopodobieństwo potencjału onkogennego u ludzi. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaklasyfikowała permetrynę jako niepodlegającą klasyfikacji pod względem rakotwórczości u ludzi (grupa 3), ze względu na niewystarczające dane naukowe z badań na zwierzętach doświadczalnych. Ponadto amerykańska Agencja Ochrony Środowiska (US-EPA) oceniła permetrynę jako „prawdopodobnie rakotwórczą dla ludzi” po podaniu drogą doustną.

Z drugiej strony Yamada et al. (2017) stwierdzili na podstawie badania nieklinicznego, że permetryna nie powinna prowadzić do zwiększenia podatności na rozwój guza płuc u ludzi i raporty dotyczące bezpieczeństwa w indywidualnym przypadku (ICSR) w ocenie firmy Infectopharm nie wskazują na wykazywanie przez nią potencjału rakotwórczego.

Ponadto również w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez Boffettę et al. (2018) nie udało się rozstrzygnąć wątpliwości co do potencjału rakotwórczego permetryny. Na podstawie wybranych badań objętych tym przeglądem systematycznym autorzy wyciągnęli wniosek, że narażenie na działanie permetryny nie wydaje się wiązać z ryzykiem rozwoju nowotworów u ludzi. Wyniki dotyczące szpiczaka mnogiego i białaczki wieku dziecięcego są niepewne i niespójne i konieczne jest ich odtworzenie w niezależnych populacjach. Z tego względu również na podstawie tej pracy przeglądowej, szczególnie niepewne pozostaje ryzyko białaczki wieku dziecięcego.

W podsumowaniu można stwierdzić, że ryzyko rakotwórczości permetryny ani nie zostało udowodnione, ani nie można go definitywnie wykluczyć na podstawie dostępnych danych przedłożonych w ramach niniejszego PSUSA. Chociaż można prawdopodobnie założyć, zwłaszcza na podstawie przedstawionych obliczeń firmy Infectopharm, że ryzyko rozwoju nowotworu w okresie całego życia wydaje się być małe u dzieci od wieku 2 miesięcy i u dorosłych, gdy lek jest stosowany miejscowo zgodnie ze wskazaniem.

Jednak w świetle omówienia ryzyka rakotwórczości (białaczki wieku dziecięcego) u dziecka narażonego na działanie środków ochrony roślin w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego, na podstawie badania Ferreiry et al. (2013), w ostatniej PSUSA, nowe dane uzyskane w okresie objętym tym PSUR nie mogą rozstrzygnąć wątpliwości dotyczących tego ryzyka.

Ponadto w dwóch badaniach wymienionych przez firmę GSK (Kennedy 2005; Mytton 2007), oceniających narażenie na lek w trakcie ciąży, nie udało się wykluczyć ryzyka wad wrodzonych z powodu ograniczenia polegającego na za małych liczebnościach prób. Ponadto z tych badań nie można było wyciągnąć żadnego wniosku na temat możliwego potencjału rakotwórczego, ponieważ obserwację przypadków prowadzono wyłącznie w podczas niewielkiego badania Kennedy 2005 (wyniki 113 zakończonych ciąż, w trakcie których stosowano permetrynę).

Ponieważ nie jest możliwe stanowcze potwierdzenie lub wykluczenie ryzyka dla płodu z powodu ograniczeń metodologicznych wcześniejszych badań obserwacyjnych, wysoce pożądane byłoby przeprowadzenie dalszych badań. Jednak wykonalność oceny potencjału rakotwórczego produktów

zawierających permetrynę na podstawie przyszłych badań baz danych uważa się za małą, z uwagi na długi czas oczekiwania na wyniki, mały ogólny wpływ na organizm w okresie ciąży, konieczność łączenia danych matek z danymi ich dzieci i status dostępności na receptę produktu leczniczego w krajach z odpowiednimi bazami danych.

W rezultacie, na podstawie wszystkich przedstawionych danych nie można wyraźnie wykluczyć ryzyka dla nienarodzonego dziecka.

Poza tym, jeśli chodzi o stosowanie permetryny w okresie ciąży, istnieją też pewne dane naukowe wykazujące zmniejszanie się jej skuteczności w leczeniu wszawicy głowowej w wybranych krajach. Dodatkowo istnieją skuteczne alternatywne mechaniczne metody leczenia wszawicy głowowej.

W podsumowaniu można stwierdzić, że niejednoznaczne dane dotyczące możliwego zagrożenia dla płodu uzasadniają przyjęcie podejścia na bazie bezpieczeństwa, aby unikać narażenia płodu, zwłaszcza w tym wskazaniu, w którym są dostępne alternatywne metody leczenia o mniejszej toksyczności.

2. Uwzględnienie stwierdzenia dotyczącego „niepowodzenia leczenia i rozwoju oporności” w przypadku wskazania w leczeniu wszawicy głowowej

U wszy głowowych stwierdza się dużą częstość występowania genów podobnych do genów oporności knockdown resistance (kdr), które wiążą się ze zwiększoną tolerancją lub opornością na permetrynę. Brak jednak wyraźnej korelacji między tym genotypem a wskaźnikiem udanych wyników leczenia wszawicy głowowej. W wielu przypadkach nie jest jasne, czy niepowodzenie leczenia wynika z adaptacji wszy, czy też może z nieprawidłowego zastosowania leku lub ponownego zarażenia. Jednak należy uwzględnić problemy niepowodzenia leczenia w ostrzeżeniu w punkcie 4.4 ChPL i należy przestrzegać oficjalnych zaleceń. Ponadto w punkcie ChPL i Ulotki dla pacjenta dotyczącym dawkowania, należy uwzględnić stwierdzenie dotyczące powtarzanego dawkowania.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących permetryny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego zawierających permetrynę pozostanie niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające permetrynę są obecnie dopuszczone do obrotu w U, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczanie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

1) Uwzględnienie stwierdzenia dotyczącego „środków ostrożności u kobiet w ciąży” w przypadku wskazania w leczeniu wszawicy głowowej

Następujące zdanie należy umieścić we wszystkich ChPL w odniesieniu do wskazania w leczeniu wszawicy głowowej:

0,43%, 0,5% i 1% permetryny (wszawica głowowa)

ChPL

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Ze względów ostrożności należy unikać stosowania produktu leczniczego {nazwa własna} u kobiet w ciąży, chyba że alternatywne mechaniczne metody leczenia okazały się nieskuteczne i (lub) leczenie permetryną jest konieczne z uwagi na stan kliniczny kobiety.

Ulotka dla pacjenta

Ze względów ostrożności nie należy stosować leku X u kobiet w ciąży, chyba że jego stosowanie zostanie zalecane przez lekarza.

2) Uwzględnienie stwierdzenia dotyczącego „niepowodzenia leczenia i rozwoju oporności” w przypadku wskazania w leczeniu wszawicy głowowej

0,43%, 0,5% i 1% permetryny

ChPL

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jeżeli po 7-10 dniach leczenia permetryną zostaną znalezione żywe wszy, leczenie to należy powtórzyć. Jeżeli po 14-20 dniach zakażenie będzie dalej aktywne, należy rozważyć leczenie alternatywnym produktem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niepowodzenie leczenia i rozwój oporności

Obserwowano zmienność geograficzną i zmienność w czasie klinicznie pozytywnych wyników stosowania permetryny w leczeniu wszawicy głowowej. Do czynników związanych z niepowodzeniem leczenia należą nieprawidłowe dawkowanie lub błędy podawania, brak równoczesnego leczenia członków gospodarstwa domowego i ponowne zakażenie w wyniku kontaktów z osobami z otoczenia. Wykrywano ponadto oporność na permetrynę. Nie udało się jednak wykryć wyraźnej korelacji między brakiem skuteczności a mutacjami o znanym działaniu nadawania oporności na pyretroidy. Należy przestrzegać obowiązujących oficjalnych zaleceń dotyczących prawidłowego stosowania insektycydów.

Ulotka dla pacjenta

3. Sposób stosowania

Jeżeli po 7-10 dniach leczenia permetryną zostaną znalezione żywe wszy, leczenie to należy powtórzyć. Jeżeli po 14-20 dniach nadal będzie się znajdować żywe wszy, należy się skonsultować z lekarzem, aby rozważyć odpowiednie alternatywne możliwości leczenia.

Aneks III
Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez CMDh:	posiedzenie CMDh w maju 2019 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	13. lipca 2019 r.
Wprowadzenie stanowiska w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	11. września 2019 r.