

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a permetrina, as conclusões científicas são as seguintes:

1. Inclusão de menção relativa a “medidas de precaução durante a gravidez” para a indicação de tratamento de infestações por piolho capilar

Com base nos dados disponíveis para a permetrina, os dados relativos à toxicidade para o feto não são conclusivos e um possível risco cancerígeno não pode ser claramente excluído.

Pelo menos algumas das avaliações não excluem um potencial cancerígeno da substância ativa permetrina. A “Reunião Conjunta sobre Resíduos de Pesticidas” (Joint Meeting on Pesticide Residues – JMPR) da OMS / FAO avaliou a permetrina em 1999 e concluiu que a substância possui potencial oncológico muito fraco, e probabilidade remota de potencial oncológico em humanos. A Agência Internacional de Pesquisa em Cancro (International Agency for Research on Cancer - IARC) classificou a permetrina como Não classificável quanto à carcinogenicidade para humanos (grupo 3), devido a evidências inconclusivas obtidas em testes com animais. Por outro lado, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (US-EPA) avaliou a permetrina como “Provavelmente carcinogénica para humanos” quando usado pela via oral.

Yamada et al. (2017) concluíram, num estudo não clínico, que a permetrina provavelmente não levará a um aumento de suscetibilidade de desenvolvimento de tumor no pulmão em humanos e os relatórios de segurança de casos individuais (ICSRs) avaliados pela Infectopharm não mostram qualquer indicação de um potencial cancerígeno.

Adicionalmente, também a revisão sistemática de Boffetta et al. (2018) não conseguiu esclarecer as incertezas quanto ao potencial cancerígeno da permetrina. Com base nos estudos selecionados desta revisão, os autores concluíram que a exposição à permetrina não parece acarretar risco de cancro em humanos. Os resultados relativos a mielomas múltiplos e leucemia infantil são fracos e inconsistentes e requerem replicação em populações independentes. Assim, também a partir desta revisão, determina-se que especialmente o risco de leucemia infantil permanece incerto.

Em resumo, tendo em conta os dados disponíveis e apresentados neste PSUSA o risco cancerígeno da permetrina não pode ser comprovado nem pode ser definitivamente excluído. Contudo, podemos provavelmente supor a partir das conclusões apresentados pela Infectopharm, que o risco de cancro associado à permetrina ao longo da vida é baixo em crianças a partir dos 2 meses de idade e em adultos quando aplicado topicamente e de acordo com a indicação.

No entanto, após discussão sobre o risco de carcinogenicidade (leucemia infantil) em crianças com exposição *in-utero* a pesticidas, com base no estudo de Ferreira et al. (2013) no último PSUSA, novos dados recolhidos durante o período de tempo deste PSUR, não foram suficientes para esclarecer as incertezas em relação a este risco.

Os dois estudos mencionados pela GSK (Kennedy 2005; Mytton 2007), que avaliam a exposição durante a gravidez, não conseguiram excluir o risco de defeitos congénitos devido a limitações da sua amostragem. Nenhuma conclusão pode ser retirada destes estudos em relação a um possível potencial cancerígeno, uma vez que apenas para o estudo de pouca expressão - Kennedy 2005 (113 gestações completas sob uso de permetrina) - foi realizado um acompanhamento dos casos.

Uma vez que não é possível confirmar ou excluir com certeza um possível risco para o feto devido às limitações metodológicas de estudos observacionais anteriores, estudos adicionais seriam altamente desejáveis. No entanto, a viabilidade de avaliar o potencial cancerígeno de produtos com permetrina através de futuros estudos de dados é considerada baixa, devido aos longos tempos de espera para obter resultados, à baixa exposição durante a gravidez, à necessidade de correlação de dados maternos com dados dos seus filhos e devido aos status de prescrição de medicamentos nos países com bases de dados relevantes.

Em conclusão, um possível risco para o feto não pode ser claramente excluído de todas as evidências apresentadas.

No que diz respeito ao uso de permetrina na gravidez, há também algumas evidências em países selecionados que mostram uma redução na eficácia da permetrina no tratamento de piolhos capilares. Para estes casos, existem alternativas de ação física eficazes no tratamento de infestações por piolho capilar.

Em resumo, os dados inconclusivos sobre um possível risco para o feto justificam que seja adotada uma abordagem baseada na segurança de forma a evitar a exposição do feto, especialmente nesta indicação para a qual existem opções de tratamento alternativas menos tóxicas.

2. Inclusão de menção sobre “ineficácia do tratamento e desenvolvimento de resistência” para a indicação de tratamento de infestações por piolho capilar

Existe uma elevada prevalência de genes de resistência semelhante a *knockdown (KDR)* no piolho capilar que estão associados com o aumento da tolerância ou resistência à permetrina. No entanto, não existe uma correlação clara entre este genótipo e a taxa de sucesso do tratamento de infestações por piolho capilar. Em muitos casos, não é facilmente estabelecido se a ineficácia do tratamento é devido ao desenvolvimento de resistências ou devido à aplicação incorreta ou re-infestação. No entanto, estes problemas de ineficácia do tratamento devem ser refletidos numa advertência na seção 4.4. do RCM e orientações oficiais devem ser consideradas. Adicionalmente, deve ser feita referência à repetição de doses na secção da posologia do RCM e do FI.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a permetrina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) permetrina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm permetrina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado rasurado)

1) Inclusão de uma menção sobre “medidas de precaução durante a gravidez” para indicação de tratamento de infestações por piolho capilar

A seguinte frase deve ser incluída em todos os RCMs relativamente à indicação de tratamento de infestações por piolho capilar:

0,43%; 0,5% e 1% de permetrina (piolho capilar)

Resumo das Características do Medicamento

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Por razões de precaução, o uso de { nome de fantasia } durante a gravidez deve ser evitado a menos que alternativas de tratamento de ação física sejam ineficazes e / ou o tratamento com permetrina seja necessário devido ao estado clínico da mulher.

Folheto Informativo

Por motivos de precaução, X não deve ser usado durante a gravidez a menos que seja recomendado por um médico.

2) Inclusão de uma menção relativa à “ineficácia do tratamento e desenvolvimento de resistência” para a indicação de tratamento de infestações por piolho capilar

0,43%, 0,5% e 1% de permetrina

Resumo das Características do Medicamento

4.2 Posologia e modo de administração

Se após 7-10 dias de tratamento com permetrina forem encontrados piolhos vivos, o tratamento com permetrina deve ser repetido. Se após 14-20 dias a infestação ainda estiver ativa, o tratamento com um produto alternativo deve ser considerado.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ineficácia do tratamento e desenvolvimento de resistência

taxas de sucesso clínico variáveis para a permetrina no tratamento de piolhos capilares foram observadas geograficamente e ao longo do tempo. Os fatores associados à falha do tratamento incluem erros de dosagem ou de administração, falta de tratamento simultâneo dos outros membros da família e re-infestação a partir de contatos com a comunidade. Além disso, foi detetada resistência à permetrina. No entanto, nenhuma correlação clara pode ser estabelecida entre falta de eficácia e mutações conhecidas por conferir resistência a piretróides. Devem ser consideradas orientações oficiais sobre o uso adequado de agentes pediculicidas.

Folheto Informativo

3. Como usar

Se após 7-10 dias de tratamento com permetrina forem encontrados piolhos vivos, o tratamento com permetrina deve ser repetido. Se após 14-20 dias ainda forem encontrados piolhos vivos deve consultar o seu médico de forma a estabelecer opções de tratamento alternativas apropriadas.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de{mês/ ano}
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	13 de Julho de 2019
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	11 de Setembro de 2019