

**Anexa I**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizației  
(autorizațiilor) de punere pe piață**

## Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) cu privire la raportul (rapoartele) periodic(e) actualizat(e) referitor (referitoare) la siguranță (RPAS) pentru permetrină, concluziile științifice sunt următoarele:

### **1. Includerea unei declarații cu privire la „măsurile de precauție în timpul sarcinii” pentru indicația în combaterea păduchilor**

Pe baza datelor disponibile pentru permetrină, toxicitatea asociată pentru făt nu este concludentă, iar riscul cancerigen nu poate fi exclus în mod clar.

Cel puțin o parte dintre evaluări nu exclud potențialul cancerigen al substanței active, permetrina. „Reuniunea comună cu privire la reziduurile de pesticide” (JMPPR) a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și a Organizației Națiunilor Unite pentru Alimentație și Agricultură (FAO) a evaluat permetrina în anul 1999 și a ajuns la concluzia că substanța are un potențial oncogen foarte scăzut și o probabilitate redusă de potențial oncogen pentru om. Agenția Internațională de Cercetare în Domeniul Cancerului (IARC) a clasificat permetrina drept neclasificabilă cu privire la caracterul său cancerigen pentru oameni (Grupa 3), din cauza dovezilor inadecvate din studiile pe animale de laborator. În plus, Agenția Statelor Unite ale Americii pentru Protecția Mediului (US-EPA) a evaluat permetrina ca fiind „probabil cancerigenă pentru oameni” pe cale orală.

Pe de altă parte, în cadrul unui studiu non-clinic, Yamada ș.a. (2017) a ajuns la concluzia că cel mai probabil, permetrina nu va determina creșterea susceptibilității la dezvoltarea tumorilor pulmonare la oameni, iar rapoartele de siguranță privind cazurile individuale (ICSR) evaluate de Infectopharm nu au indicat un potențial cancerigen.

Mai mult, nici analiza sistematică realizată de Boffetta ș.a. (2018) nu a putut clarifica incertitudinile cu privire la potențialul cancerigen al permetrinei. În baza studiilor selectate în cadrul acestei analize sistematice, autorii au concluzionat că expunerea la permetrină nu părea să prezinte un risc de cancer la oameni. Rezultatele pe mielom multiplu și leucemie infantilă sunt slabe și inconsistente și necesită replicare în populații independente. Prin urmare, tot în urma acestei analize a rezultat că îndeosebi riscul de leucemie infantilă rămâne incert.

Într-un cuvânt, riscul cancerigen al permetrinei nu este nici demonstrat și nici nu poate fi exclus definitiv pe baza datelor disponibile în cadrul acestei evaluări unice a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (PSUSA). Totuși, probabil că se poate presupune, în special pe baza calculelor prezentate de Infectopharm, că riscul de a dezvolta cancer pe parcursul vieții prezentat de permetrină pare să fie scăzut la copiii cu vârsta peste 2 luni și la adulți atunci când substanța este aplicată local conform indicațiilor.

Totuși, ulterior discutării riscului carcinogenezei (leucemie infantilă) la un copil expus in utero la pesticide pe baza studiului realizat de Ferreira ș.a. (2013) în ultima PSUSA, datele noi furnizate în cadrul acestei perioade a RPAS nu au putut clarifica incertitudinile cu privire la acest risc.

În plus, cele două studii menționate de GSK (Kennedy 2005; Mytton 2007), care evaluează expunerea în timpul sarcinii, nu au putut exclude riscul de malformații congenitale din cauza limitării determinate de dimensiunile prea mici ale eșantioanelor. Mai mult, din aceste studii nu se poate trage nicio concluzie cu privire la posibilul potențial cancerigen, deoarece doar pentru studiul mic realizat de Kennedy în 2005 (rezultatele a 113 sarcini duse la termen sub utilizare de permetrină) s-a realizat monitorizarea ulterioară a cazurilor.

Deoarece nu este posibilă confirmarea sau excluderea fără echivoc a unui risc posibil pentru făt din cauza limitărilor metodologice ale studiilor observaționale anterioare, ar fi foarte oportună realizarea unor studii suplimentare. Totuși, fezabilitatea evaluării potențialului cancerigen al produselor conținând permetrină prin studii de baze de date viitoare este considerată redusă din cauza latenței lungi a rezultatului, expunerii scăzute în timpul sarcinii, necesității realizării unei conexiuni între datele materne și datele referitoare la copiii lor și din cauza statutului prescrierii medicamentelor în țările cu baze de date relevante.

În concluzie, pe baza tuturor datelor prezentate, nu se poate exclude în mod clar un posibil risc pentru făt.

În afară de acest fapt, în ceea ce privește utilizarea permetrinei în timpul sarcinii, există câteva dovezi care arată reducerea eficacității permetrinei cu privire la tratamentul păduchilor în anumite țări. În plus, există alte alternative de tratament eficiente, cu acțiune fizică, pentru păduchi.

Pe scurt, datele neconcludente cu privire la un posibil risc pentru făt justifică adoptarea unei abordări centrate pe siguranță pentru a evita expunerea fătului, în special pentru această indicație, alegând opțiuni de tratament alternative mai puțin toxice.

## **2. Includerea unei declarații cu privire la „eșecul terapeutic și dezvoltarea rezistenței” pentru indicația în combaterea păduchilor**

La păduchi există o prevalență ridicată a genelor similare rezistenței la efectul knock-down (kdr), aceste gene fiind asociate cu o toleranță sau rezistență crescută la permetrină. Totuși, nu există o corelare clară între acest genotip și rata de succes a tratamentului împotriva păduchilor. În multe cazuri, nu este clar dacă eșecul terapeutic este cauzat de adaptarea păduchilor, de aplicarea incorectă sau de reinfestare. Cu toate acestea, problemele de eșec terapeutic ar trebui să se reflecte într-un avertisment în secțiunea 4.4 a rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) și ar trebui să se acorde o atenție deosebită recomandărilor oficiale. Mai mult, trebuie inclusă o declarație cu privire la dozele repetate în secțiunea referitoare la doze din RCP și din prospectul însoțitor.

Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman (CMDh) este de acord cu concluziile științifice la care a ajuns PRAC.

### **Motive care recomandă modificarea termenilor autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru permetrină, CMDh este de părere că raportul beneficii-riscuri al medicamentului (medicamentelor) conținând permetrină este neschimbat, modificărilor propuse pentru informațiile despre produs.

CMDh a ajuns la concluzia că autorizația (autorizațiile) de punere pe piață a produselor din domeniul de aplicare al acestei evaluări unice RPAS ar trebui modificat. În măsura în care medicamente adiționale conținând permetrină sunt autorizate în prezent în UE sau fac obiectul unor proceduri viitoare de autorizare în UE, CMDh recomandă ca Statele Membre în cauză și solicitanții/deținătorii de autorizații de punere pe piață să țină cont în mod corespunzător de această poziție a CMDh.

## **Anexa II**

**Modificări ale informațiilor despre produs pentru medicamentul  
(medicamentele) autorizat(e) național**

**Modificări care trebuie incluse în secțiunile relevante ale informațiilor despre produs**  
(textul nou este subliniat și cu caractere îngrosate, textul șters este șteșit)

**1) Includerea unei declarații cu privire la „măsurile de precauție în timpul sarcinii” pentru indicația în combaterea păduchilor**

Următoarea propoziție ar trebui inclusă în toate RCP-urile cu privire la indicația în combaterea păduchilor:

**Permetrină 0,43%, 0,5% și 1% (păduchi)**

RCP

4.6 Sarcină și alăptare

Sarcină

**Din motive de precauție, utilizarea {denumire inventată} în timpul sarcinii ar trebui evitată, cu excepția cazului în care alternativele de tratament cu acțiune fizică au fost ineficiente și/sau tratamentul cu permetrină este necesar din cauza stării clinice a femeii.**

Prospectul informativ pentru pacient (PIP)

**Din motive de precauție, X nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.**

**2) Includerea unei declarații cu privire la „eșecul terapeutic și dezvoltarea rezistenței” pentru indicația în combaterea păduchilor**

**Permetrină 0,43%, 0,5% și 1%**

RCP

4.2 Posologie și mod de administrare

**Dacă după 7-10 zile de tratament cu permetrină se găsesc păduchi vii, tratamentul cu permetrină trebuie repetat. Dacă după 14-20 de zile infestatia este încă activă, trebuie luat în considerare tratamentul cu un produs alternativ.**

4.4 Avertismente și precauții speciale de utilizare

**Eșecul terapeutic și dezvoltarea rezistenței**

**Geografic și de-a lungul timpului, s-au observat rate variabile de succes clinic ale permetrinei în tratamentul păduchilor. Factorii asociați cu eșecul terapeutic includ dozarea incorectă sau greselile de administrare, absența tratamentului simultan al membrilor gospodăriei și reinfestarea prin contactele din comunitate. Mai mult, s-a detectat rezistența la permetrină. Totuși, nu s-a putut stabili nicio corelare evidentă între lipsa eficacității și mutațiile despre care se știe că conferă rezistență la piretroide. Recomandările oficiale cu privire la utilizarea adecvată a pediculicidelor ar trebui luate în considerare.**

Prospectul informativ pentru pacient (PIP)

3. Mod de utilizare

**Dacă după 7-10 zile de tratament cu permetrină se găsesc păduchi vii, tratamentul cu permetrină trebuie repetat. Dacă după 14-20 de zile încă se găsesc păduchi vii, consultați medicul curant pentru a lua în considerare opțiunile de tratament alternative adecvate.**

**Anexa III**

**Calendarul de punere în aplicare a acestei poziții**

### Calendarul de punere în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	<i>Adunarea CMDh din mai 2019</i>
Transmiterea traducerilor Anexelor la poziție către Autoritățile Naționale Competente:	<i>13 iulie 2019</i>
Punerea în aplicare a poziției de către Statele Membre (depunerea modificării de către Deținătorul autorizației de punere pe piață):	<i>11 septembrie 2019</i>