

Príloha I

**Vedecké závery a dôvody na zmenu podmienok rozhodnutia (rozhodnutí)
o registrácii**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre permetrín sú vedecké závery nasledovné:

1. Zahrnutie vyhlásenia o „**preventívnych opatreniach počas tehotenstva**“ pre **indikáciu vlasových vší**

Na základe dostupných údajov o permetríne nie je súvisiaca toxicita pre nenarodené dieťa preukázaná, ale možné karcinogénne riziko sa nedá jednoznačne vylúčiť.

Niektoré hodnotenia minimálne nevylučujú karcinogénny potenciál liečiva permetrín. „Spoločné zasadnutie o reziduách pesticídov“ (Joint Meeting on Pesticide Residues, JMPR) WHO/FAO hodnotilo permetrín v roku 1999 a dospelo k záveru, že liečivo má veľmi slabý onkogénny potenciál a veľmi malú pravdepodobnosť onkogénneho potenciálu u ľudí. Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny (The International Agency for Research on Cancer, IARC) zaradila permetrín z dôvodu nedostatočných dôkazov na pokusných zvieratách do skupiny 3 ako látku neklasifikovateľnú z hľadiska karcinogenity pre človeka. Agentúra Spojených štátov na ochranu životného prostredia (United States Environmental Protection Agency, US-EPA) hodnotila permetrín ako „pravdepodobne karcinogénny pre človeka“ perorálnou cestou.

Na druhej strane Yamada a kol. (2017) dospeli v rámci neklinickej štúdie k záveru, že permetrín pravdepodobne nepovedie k zvýšeniu náchylnosti k rozvoju pľúcneho nádoru u ľudí a hlásenia nežiaducich účinkov (ICSR) hodnotené spoločnosťou Infectopharm nevykazujú žiadne známky karcinogénneho potenciálu.

Ďalej ani systematický prehľad Boffetta a kol. (2018) nevyriešil neistoty týkajúce sa karcinogénneho potenciálu permetrínu. Na základe vybraných štúdií tohto systematického prehľadu dospeli autori k záveru, že expozícia permetrínu zrejme neznamená riziko rakoviny u ľudí. Výsledky u mnohopočetného myelómu a detskej leukémie sú nepresvedčivé a rozporuplné a vyžadujú replikáciu v nezávislých populáciách. Preto z tohto prehľadu zostáva neisté predovšetkým riziko leukémie u detí.

Súhrnne možno povedať, že karcinogénne riziko permethrinu nie je ani preukázané, ani nemôže byť definitívne vylúčené na základe dostupných údajov predložených v rámci tohto jednotného hodnotenia PSUSA. Aj keď možno predpokladať, najmä z predložených výpočtov spoločnosti Infectopharm, že celoživotné riziko karcinómu pri permetríne sa javí u detí vo veku od 2 mesiacov a u dospelých pri lokálnej aplikácii podľa indikácie ako nízke.

Avšak ani po diskusii o riziku karcinogenity (detská leukémia) u detí s expozíciou pesticídov *in utero* na základe štúdie Ferreiry a kol. (2013) v poslednom PSUSA, nové údaje zistené v období tejto správy PSUR nevyriešili neistotu týkajúcu sa tohto rizika.

Navyše dve štúdie zmienené GSK (Kennedy 2005; Mytton 2007), ktoré hodnotia expozíciu v priebehu tehotenstva, nevylúčili riziko vrodených chýb v dôsledku obmedzenia spôsobeného príliš malou veľkosťou vzoriek. Navyše z týchto štúdií nemožno vyvodiť žiadny záver vo veci možného karcinogénneho potenciálu, pretože sledovanie týchto prípadov bolo vykonané len v malej štúdii Kennedyho v roku 2005 (výsledky 113 dokončených tehotenstiev pri používaní permethrinu).

Pretože vzhľadom na metodické obmedzenia predchádzajúcich pozorovacích štúdií nie je možné jednoznačne potvrdiť alebo vylúčiť možné riziko pre plod, bolo by veľmi žiaduce vykonať ďalšie štúdie. Avšak uskutočniteľnosť hodnotenia karcinogénneho potenciálu prípravkov obsahujúcich permetrín prostredníctvom budúcich štúdií databáz je považovaná za nízku vzhľadom na dlhú dobu do získania výsledku, nízku expozíciu počas tehotenstva, potrebu prepojenia údajov o matkách a ich deťoch a stave predpisovania liečivých prípravkov v krajinách s relevantnými databázami.

Záverom možno povedať, že na základe všetkých predložených údajov sa nedá jednoznačne vylúčiť možné riziko pre nenarodené deti.

Okrem toho, ak ide o použitie permetrínu v tehotenstve, existuje tiež niekoľko dôkazov, ktoré preukazujú zníženie účinnosti permetrínu pri hubení vlasových vší vo vybraných krajinách. Okrem toho existujú účinné fyzikálne pôsobiace liečebné alternatívy na hubenie vší.

Stručne povedané, nejednoznačné údaje o možnom riziku pre nenarodené dieťa zaručujú použitie bezpečného prístupu, zabráňujúceho expozícii nenarodeného dieťaťa, najmä v tejto indikácii, s alternatívnymi možnosťami menej toxickej liečby.

2. Zhrnutie stanoviska o „zlyhaní liečby a rozvoji rezistencie“ pre indikáciu u vší

U vlasových vší existuje vysoká prevalencia génov rezistencie voči pyrethroidným insekticídum (kdr gény), ktoré súvisia so zvýšenou toleranciou alebo rezistenciou na permetrín. Chýba však jasná korelácia medzi týmto genotypom a mierou úspešnosti pri hubení vlasových vší. V mnohých prípadoch nie je jasné, či je zlyhanie liečby spôsobené adaptáciou vší, nesprávnym podaním alebo reinfestáciou. Problémy so zlyhaním liečby by však mali byť uvedené v upozornení v časti 4.4. súhrnu charakteristických vlastností lieku a mali by byť zväžené oficiálne pokyny. Okrem toho by v bode popisujúcom dávkovanie v súhrne údajov o prípravku a v písomnej informácii pre používateľa mala byť uvedená informácia o opakovanom dávkovaní.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody na zmenu podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre permetrín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) permetrín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce permetrín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (**nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý**)

1) Zahrnutie informácií o „preventívnych opatreniach počas tehotenstva“ pre indikáciu vlasových vší

Do všetkých súhrnov charakteristických vlastností liekov má byť pridaná nasledujúca veta týkajúca sa indikácie vlasových vší:

0,43 %; 0,5 % a 1 % permetrín (vlasové vší)

SmPC

4.6 Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Z preventívnych dôvodov je potrebné vyhnúť sa používaniu <názov lieku> počas tehotenstva s výnimkou prípadov, kedy fyzikálne pôsobiace liečebné alternatívy neboli účinné a/alebo liečbu permetrínom vyžaduje klinický stav ženy.

PIL

Z bezpečnostných dôvodov nepoužívajte <názov lieku> počas tehotenstva, ak vám to neodporúči váš lekár.

2) Zahrnutie stanoviska o „zlyhaní liečby a rozvoja rezistencie“ pre indikáciu u vší

0,43 %, 0,5 % a 1 % permetrín

SmPC

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ak sa živé vší vyskytujú aj po 7 – 10 dňoch liečby permetrínom, je potrebné liečbu permetrínom opakovať. Ak je po 14 – 20 dňoch infestácia stále aktívna, je potrebné zvážiť liečbu alternatívnym prípravkom.

4.4 Osobitné upozornenie a opatrenie pri používaní

Zlyhanie liečby a rozvoj rezistencie

Rôzna klinická miera úspešnosti permetrínu pri hubení vlasových vší bola pozorovaná geograficky a v priebehu času. K faktorom spojeným s neúspechom liečby patrí nesprávne dávkovanie alebo chyby pri podávaní, absencia súbežnej liečby ostatných členov domácnosti a reinfestácia spôsobená sociálnymi kontaktmi. Navyše bola zistená rezistencia na permetrín. Nebola však preukázaná jednoznačná korelácia medzi nedostatočnou účinnosťou a mutáciami, o ktorých je známe, že spôsobujú rezistenciu na pyretróidy. Majú sa zvážiť oficiálne odporúčania týkajúce sa vhodného používania pedikulicídov.

PIL

3. Ako <užívať> <používať> <názov lieku>

Ak nachádzate živé vši po 7 – 10 dňoch liečby permetrínom, je potrebné liečbu permetrínom opakovať. Ak po 14 – 20 dňoch stále nachádzate živé vši, poraďte sa so svojím lekárom o vhodnej alternatívnej možnosti liečby.

Príloha III
Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohoto stanoviska

Prijatie stanoviska skupiny CMDh:	Zasadnutie CMDh máj 2019
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	13. júl 2019
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	11. september 2019