

Priloga I
Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za permetrin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

1. Vključitev opozorila glede "previdnostnih ukrepov med nosečnostjo" za indikacijo naglavne uši

Na osnovi razpoložljivih podatkov za permetrin fetotoksičnosti in kancerogenega potenciala ni mogoče zagotovo izključiti.

Nekatere izmed ocen ne izključujejo kancerogenega potenciala učinkovine permetrin. Organ "Joint Meeting on Pesticide Residues" (JMPR) Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) ter Organizacije za prehrano in kmetijstvo (FAO) je leta 1999 ocenil permetrin in zaključil, da ima snov zelo šibek onkogeni potencial in da je verjetnost onkogenega potenciala pri ljudeh majhna. Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC) je zaradi nezadostnih dokazov pri testiranju na živalih razvrstila permetrin v skupino snovi, ki niso uvrščene kot kancerogene za ljudi (Skupina 3). Poleg tega je Ameriška agencija za zaščito okolja (US-EPA) ocenila permetrin kot "verjetno kancerogen za ljudi" pri peroralni uporabi.

Yamada s sodelavci (2017) je v neklinični študiji zaključil, da permetrin verjetno ne bo vodil k povečanju občutljivosti za razvoj tumorja na pljučih pri ljudeh. Tudi varnostna poročila o posameznih primerih (ICSRs), ki jih je ocenilo podjetje Infectopharm, ne kažejo znakov kancerogenega potenciala.

Sistematični pregled Boffette s sodelavci (2018) ni mogel razjasniti negotovosti glede kancerogenega potenciala permetrina. Avtorji so na osnovi izbranih študij tega sistematičnega pregleda zaključili, da ne kaže, da bi izpostavljenost permetrinu predstavljala tveganje za raka pri ljudeh. Izsledki glede multiplega mieloma in otroške levkemije so nezadostni in nedosledni, zato je potrebna ponovitev na neodvisnih populacijah. Tako tudi v tej oceni, še posebej tveganje za otroško levkemijo, ostaja nejasno.

Povzamemo lahko, da na podlagi razpoložljivih podatkov, ki so bili predloženi v okviru zadevne enotne ocene PSUR (PSUSA) kancerogeno tveganje permetrina ni dokazano, vendar ga tudi ni mogoče dokončno izključiti. Čeprav je, še posebej iz predstavljenih izračunov podjetja Infectopharm, mogoče domnevati, da se zdi pri otrocih, starejših od 2 mesecev, in odraslih vseživljenjsko tveganje za raka pri permetrinu majhno, kadar se ta uporablja topikalno v skladu z indikacijo.

V predhodnem postopku PSUSA so v povezavi s študijo Ferreire s sodelavci (2013) obravnavali tveganje za kancerogenost (otroško levkemijo) pri otrocih, ki so bili in utero izpostavljeni pesticidom. Novi predloženi podatki v obdobju sedanjega PSUR tega tveganja niso razjasnili.

Poleg tega dve študiji, ki ju je omenilo podjetje GSK (Kennedy 2005; Mytton 2007) in ocenjujeta izpostavljenost med nosečnostjo, nista mogli izključiti tveganja prirojenih okvar zaradi premajhe velikosti vzorčnih skupin. Poleg tega iz teh študij ni mogoče sklepati o možnem kancerogenem potencialu, saj je bilo nadaljnje spremljanje bolnikov izvedeno samo za majhno študijo Kennedyja 2005 (113 izidov zaključenih nosečnosti, med katerimi se je uporabljalo permetrin).

Ker zaradi metodoloških omejitev predhodnih opazovalnih študij možnega tveganja za nerojenega otroka ni mogoče zagotovo potrditi ali izključiti, bi bile zelo zaželjene nadaljnje študije. Vendar je izvedljivost ocenjevanja kancerogenega potenciala izdelkov, ki vsebujejo permetrin, v nadaljnjih študijah na bazah podatkov nizka zaradi dolge latence izida, nizke izpostavljenosti permetrinu med nosečnostjo, potrebnega povezovanja podatkov matere in njenih otrok ter režima predpisovanja zdravil v državah z ustreznimi bazami podatkov.

Na podlagi vseh predstavljenih podatkov lahko zaključimo, da možnega tveganja za nerojenega otroka ni mogoče povsem izključiti.

Poleg tega v zvezi z uporabo permetrina med nosečnostjo obstajajo nekateri dokazi o zmanjšani učinkovitosti permetrina pri zdravljenju naglavnih uši v izbranih državah. Na voljo so tudi učinkovite fizične alternativne metode zdravljenja naglavnih uši.

Zaradi neprepričljivih podatkov o možnem tveganju za nerojenega otroka je zlasti pri tej indikaciji za preprečevanje izpostavljenosti še nerojenega otroka potreben varnostni pristop z uporabo manj toksičnih alternativnih možnosti zdravljenja.

2. Vključitev opozorila glede "neuspešnega zdravljenja in razvoja rezistence" za indikacijo naglavne uši

Pri naglavnih ušeh je visoka prevalenca "knockdown resistance (kdr)"-podobnih genov, ki so povezani s povečano toleranco ali odpornostjo na permetrin. Vendar manjka jasna povezava med tem genotipom in uspešnostjo zdravljenja naglavnih uši. V mnogih primerih ni jasno, ali je neuspeh zdravljenja posledica prilagoditve uši, nepravilne uporabe ali ponovne okužbe. Opozorilo o težavah, povezanih z neuspehom zdravljenja je potrebno vključiti v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) in preveriti ustreznost uradnih priporočil. Tudi opozorilo glede ponavljajočega odmerjanja je potrebno vključiti v poglavje o odmerjanju povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) in navodila za uporabo (PIL).

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za permetrin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) permetrin nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo permetrin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

1) Vključitev opozorila glede "previdnostnih ukrepov med nosečnostjo" za indikacijo naglavne uši

Naslednji stavek je treba vključiti v vse povzetke glavnih značilnosti zdravila, ki kot indikacijo navajajo naglavne uši:

0,43%, 0,5% in 1% permetrina (naglavne uši)

SmPC

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Iz previdnostnih razlogov se je treba o uporabi zdravila {ime zdravila} med nosečnostjo izogniti, razen v primeru, da so bile druge fizične alternativne metode zdravljenja neučinkovite in/ali je zaradi kliničnega stanja ženske potrebno zdravljenje s permetrinom.

PIL

Med nosečnostjo iz previdnostnih razlogov ne smete jemati zdravila {ime zdravila}, razen če vam tako naroči zdravnik.

2) Vključitev opozorila glede "neuspešnega zdravljenja in razvoja rezistence" za indikacijo naglavne uši

0,43%, 0,5% in 1% permetrina

SmPC

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Če se po 7-10 dneh zdravljenja s permetrinom še vedno najdejo žive uši, je treba zdravljenje s permetrinom ponoviti. Če je po 14-20 dneh okužba še vedno aktivna, je treba razmisliti o zdravljenju z alternativnim proizvodom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neuspešno zdravljenje in razvoj odpornosti

Razlike v klinični uspešnosti uporabe permetrina pri zdravljenju naglavnih uši so opazili tako geografsko kot tudi skozi čas. Dejavniki, povezani z neuspešnim zdravljenjem, so nepravilno odmerjanje ali napake pri uporabi zdravila, pomanjkanje sočasnega zdravljenja vseh članov gospodinjstva in ponovna okužba zaradi stikov. Poleg tega je bila ugotovljena odpornost na permetrin. Vendar pa ni mogoče ugotoviti jasne povezave med pomanjkanjem učinkovitosti in mutacijami, za katere je znano, da povzročajo rezistenco na piretroide. Zato je treba upoštevati uradne smernice za ustrezno uporabo pedikulicidnih sredstev.

PIL

3. Kako uporabljati

Če se po 7-10 dneh zdravljenja s permetrinom še vedno najdejo žive uši, je treba zdravljenje s permetrinom ponoviti. Če se po 14-20 dneh še vedno najdejo žive uši, se je treba posvetovati z zdravnikom, ki bo razmislil o zdravljenju z ustreznim alternativnim proizvodom.

Priloga III
Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh, maj 2019
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	13. julij 2019
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	11. september 2019