Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

Amsterdam, 29 May 2019
EMA/CMDh/280716/2019
Co-ordination group for Human Use
PSUSA/00002355/201808

Anlage 2

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): permethrin

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR assessment report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 17 January 2019.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 16 May 2019.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

   - Inclusion of a statement regarding “precautionary measures during pregnancy” for the head lice indication

   - Inclusion of a statement regarding “treatment failure and resistance development” for the head lice indication

   The Icelandic and the Norwegian CMDh member(s) do agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.

3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.

© European Medicines Agency, 2019. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing permethrin not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Permethrin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

1. **Aufnahme eines Hinweises unter "Vorsichtsmaßnahmen während der Schwangerschaft" bei der Indikation Kopfläuse**

Basierend auf den verfügbaren Daten zu Permethrin ist die mit der Anwendung verbundene Toxizität für das ungeborene Kind nicht eindeutig bewertbar und ein mögliches kanzerogenes Risiko kann nicht ohne Zweifel ausgeschlossen werden.

Zumindest einige Bewertungen schließen ein kanzerogenes Potenzial des Wirkstoffs Permethrin nicht aus. Die Evaluierung von Permethrin durch das "Joint Meeting on Pesticide Residues" (JMPR) der WHO/FAO im Jahr 1999 ergab, dass die Substanz ein sehr schwaches onkogenes Potenzial und eine geringe Wahrscheinlichkeit eines onkogenen Potenzials bei Menschen aufweist. Die internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) hat Permethrin aufgrund unzureichender Belege bei Versuchstieren als nicht klassifizierbar hinsichtlich seiner Kanzerogenität für den Menschen eingestuft (Gruppe 3). Darüber hinaus bewertet die Umweltschutzbehörde der Vereinigten Staaten (US-EPA) Permethrin als "wahrscheinlich krebserregend bei Menschen" bei der Verabreichung auf oralem Wege .

Andererseits kamen Yamada et al. (2017) in einer nicht-klinischen Studie zu dem Schluss, dass Permethrin beim Menschen wahrscheinlich nicht zu einer Erhöhung der Anfälligkeit für die Entwicklung von Lungentumoren führt und des weiteren zeigten die von Infectopharm bewerteten Individual Case Safety Reports (ICSRs) keine Hinweise auf ein krebserregendes Potenzial.

Darüber hinaus konnte auch die systematische Überprüfung durch Boffetta et al. (2018) die Unsicherheiten bezüglich des krebserregenden Potenzials von Permethrin nicht beseitigen. Basierend auf den ausgewählten Studien dieser systematischen Überprüfung kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Permethrin-Exposition nicht mit einem Krebsrisiko beim Menschen in Zusammenhang zu stehen scheint. Die Ergebnisse bei multiplen Myelomen und Leukämien im Kindesalter sind unzureichend und inkonsistent und bedürfen einer Wiederholung in unabhängigen Populationen. Daher bleibt auch nach dieser Bewertung insbesondere das Risiko einer Leukämie im Kindesalter ungeklärt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das karzinogene Risiko von Permethrin mit den in diesem PSUSA vorgelegten verfügbaren Daten weder nachgewiesen noch endgültig ausgeschlossen werden kann. Allerdings kann man insbesondere aus den vorliegenden Berechnungen von Infectopharm wahrscheinlich davon ausgehen, dass das Krebs-Lebenszeitrisiko von Permethrin bei Kindern ab 2 Monaten und bei Erwachsenen bei topischer Anwendung gemäß Indikation gering zu sein scheint.

Nach der Diskussion zum Krebsrisiko (Leukämie im Kindesalter) bei Kindern mit einer Pestizidexposition in utero, basierend auf der Studie von Ferreira et al. (2013) im letzten PSUSA Verfahren, konnten jedoch die neue Daten, die innerhalb des aktuellen PSUR-Zeitraums bereitgestellt wurden, die Unsicherheiten über dieses Risiko nicht beseitigen.

Zusätzlich konnten die beiden von GSK genannten Studien (Kennedy 2005; Mytton 2007), welche die Exposition während der Schwangerschaft bewerten, das Risiko von Geburtsschäden aufgrund der Limitierung in Form zu geringer Stichprobengrößen nicht ausschließen. Darüber hinaus lassen sich aus diesen Studien keine Rückschlüsse auf das mögliche krebserregende Potenzial ziehen, da nur für die kleine Studie von Kennedy aus 2005 (113 abgeschlossene Schwangerschaften unter Permethrin Anwendung) eine Nachverfolgung der Fälle durchgeführt worden war.

Da es aufgrund der methodischen Einschränkungen früherer Beobachtungsstudien nicht möglich ist, ein mögliches Risiko für das Ungeborene eindeutig zu bestätigen oder auszuschließen, wäre die Durchführung weiterer Studien sehr wünschenswert. Die Machbarkeit, das kanzerogene Potenzial von

Permethrin-haltigen Produkten in zukünftigen Datenbankstudien zu bewerten, wird jedoch aufgrund der langen Latenzzeit der Auswirkung, der geringen Exposition während der Schwangerschaft, der Notwendigkeit einer Datenverknüpfung von Müttern mit ihren Kindern und des Arzneimittel-Verschreibungsstatus in Ländern mit entsprechenden Datenbanken als gering angesehen.

Zusammenfassend lässt sich basierend auf den vorgestellten Daten ein mögliches Risiko für das Ungeborene nicht eindeutig ausschließen.

Weiterhin gibt es hinsichtlich des Einsatzes von Permethrin während der Schwangerschaft auch einige Hinweise auf eine reduzierte Wirksamkeit von Permethrin bei der Behandlung von Kopfläusen in bestimmten Ländern. Darüber hinaus gibt es wirksame, physikalisch wirkende Behandlungs-alternativen bei Kopfläusen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass aufgrund der nicht eindeutigen Datenlage zum möglichen Risiko für das Ungeborene ein sicherheitsbezogener Ansatz gerechtfertigt ist, um eine Exposition des Ungeborenen, insbesondere bei dieser Indikation, mit alternativen weniger toxischen Behandlungs-möglichkeiten, zu vermeiden.

2. **Aufnahme eines Hinweises betreffend "Therapieversagen und Resistenzentwicklung" bei der Indikation Kopfläuse**

Bei Kopfläusen gibt es eine hohe Prävalenz von „knockdown resistance (kdr)“-ähnlichen Genen, die mit einer erhöhten Permethrin-Toleranz oder Resistenz assoziiert sind. Jedoch fehlt eine eindeutige Korrelation zwischen diesem Genotyp und der Erfolgsrate bei der Behandlung von Kopfläusen. In vielen Fällen ist unklar, ob das Therapieversagen auf eine Anpassung der Läuse oder auf eine fehlerhafte Anwendung oder einen Wiederbefall zurückzuführen ist. Allerdings sollte das Problem eines Therapieversagens in einem Warnhinweis in Abschnitt 4.4. der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erwähnt sowie die offiziellen Leitlinien berücksichtigt werden. Darüber hinaus sollten Angaben zur wiederholten Anwendung im Abschnitt zur Dosierung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Gebrauchsinformation aufgenommen werden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Permethrin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Permethrin-enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en) Sofern weitere Arzneimittel, die Permethrin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~).

1) **Aufnahme eines Hinweises unter "Vorsichtsmaßnahmen während der Schwangerschaft" für die Indikation Kopfläuse**

Der folgende Satz sollte in allen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels bezüglich der Indikation Kopfläuse enthalten sein:

0,43%; 0,5% und 1% Permethrin (Kopfläuse)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Verwendung von {Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels} während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, physikalisch wirkende Behandlungsalternativen waren unwirksam und/oder die Behandlung mit Permethrin ist aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich.

Gebrauchsinformation

Als Vorsichtsmaßnahme sollten Sie X während der Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn Ihr Arzt empfiehlt es Ihnen.

2) **Aufnahme eines Hinweises betreffend "Therapieversagen und Resistenzentwicklung" bei der Indikation Kopfläuse**

0,43%, 0,5% und 1% Permethrin

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Wenn nach 7-10 Tagen Behandlung mit Permethrin lebende Läuse gefunden werden, sollte die Behandlung mit Permethrin wiederholt werden. Wenn nach 14-20 Tagen noch ein aktiver Befall vorliegt, sollte eine Behandlung mit einem alternativen Produkt in Betracht gezogen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Therapieversagen und Resistenzentwicklung

Bei der Behandlung von Kopfläusen wurden unterschiedliche klinische Erfolgsraten von Permethrin über die Zeit und je nach geographischen Gegebenheiten beobachtet. Faktoren, die mit einem Therapieversagen in Zusammenhang stehen, sind eine falsche Dosierung oder Verabreichungsfehler, eine fehlende gleichzeitige Behandlung von Mitgliedern der häuslichen Lebensgemeinschaft und ein Wiederbefall durch Gemeinschaftskontakte. Des Weiteren wurden Resistenzen gegenüber Permethrin festgestellt. Es konnte jedoch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen mangelnder Wirksamkeit und Mutationen, die

bekanntermaßen die Pyrethroid-Resistenz bedingen, festgestellt werden. Die offizielle Leitlinie zu der angemessenen Anwendung von Pediculiziden sollte berücksichtigt werden.

Gebrauchsinformation

3. Wie ist X anzuwenden?

Wenn nach 7-10 Tagen Behandlung mit Permethrin lebende Läuse gefunden werden, sollte die Behandlung mit Permethrin wiederholt werden. Werden nach 14-20 Tagen noch lebende Läuse gefunden, sollte der behandelnde Arzt konsultiert werden, um geeignete alternative Behandlungsmöglichkeiten zu prüfen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Position

Zeitplan für die Umsetzung dieser Position

Verabschiedung der CMDh-Position:	Sitzung der CMDh im Mai 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge zu dieser Position an die zuständigen nationalen Behörden:	13. Juli 2019
Umsetzung der Position durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Zulassungsinhaber):	11. September 2019