

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Permetrine Prolepha 50 mg/g, gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g gel bevat 50 mg permetrine (*Permethrinum*).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.

Wit tot crèmekleurige, ondoorzichtige, gel-achtige substantie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Deze gel is geïndiceerd voor de behandeling van scabiësbesmetting bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen ouder dan 2 maanden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tenzij anders aangegeven door de arts, is de aanbevolen dosering als volgt:

Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar:

Tot 30 g gel aanbrengen (overeenkomend met een tube van 30 g of een halve tube van 60 g).

Pediatrische patiënten

Kinderen in de leeftijd van 6 tot 12 jaar:

Tot 15 g gel aanbrengen (overeenkomend met een halve tube van 30 g of een kwart tube van 60 g).

Kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot 5 jaar:

Tot 7,5 g gel aanbrengen (overeenkomend met een kwart tube van 30 g of een achtste tube van 60 g).

De veiligheid en werkzaamheid van Permetrine Prolepha bij kinderen jonger dan 2 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er kan geen exact doseringsadvies worden gegeven omdat de omvang van de oppervlakte die moet worden behandeld, varieert. Wanneer het gezicht, de oren of het behaarde deel van het hoofd worden behandeld, kan een hogere dosis worden gebruikt.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor uitwendig gebruik en mag niet worden ingeslikt.

Volwassenen en adolescenten:

De gel op het gehele lichaam aanbrengen maar niet op het hoofd en het gezicht als deze gebieden niet zijn aangedaan. Extra aandacht moet worden besteed aan de gebieden tussen vingers en tenen, onder de nagels, polsen, oksels, uitwendige genitaliën, borsten en billen.

Kinderen ouder dan 2 jaar:

Gel over het gehele lichaam aanbrengen. Extra aandacht moet worden besteed aan de gebieden tussen vingers en tenen, onder de nagels, polsen, oksels, uitwendige genitaliën, borsten en billen. Vermijd het gebied rond de mond, waar de gel zou kunnen worden afgelikt, en het gebied rond de ogen. Ook het aflikken van het middel van de handen moet indien nodig worden voorkomen met bijvoorbeeld handschoenen.

Kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot 2 jaar:

Het geneesmiddel mag alleen worden gebruikt onder medisch toezicht vanwege beperkte gegevens over deze leeftijdsgroep. Gel over het gehele lichaam aanbrengen, inclusief de nek, het gezicht, de oren en de hoofdhuid. Extra aandacht moet worden besteed aan de gebieden tussen vingers en tenen, onder de nagels, polsen, oksels, handpalmen en voetzolen, uitwendige genitaliën en billen. Gel niet aanbrengen op het gebied rond de mond, waar de gel zou kunnen worden afgelikt, en het gebied rond de ogen. Ook het aflikken van het middel van de handen moet indien nodig worden voorkomen met bijvoorbeeld handschoenen.

Geneesmiddel niet gebruiken bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 2 maanden vanwege een verhoogd risico op systemische effecten en vanwege beperkte ervaring met deze leeftijdsgroep.

Ouderen (> 65 jaar):

Gel over het gehele lichaam aanbrengen, inclusief de nek, het gezicht, de oren en de hoofdhuid. Extra aandacht moet worden besteed aan de gebieden tussen vingers en tenen, onder de nagels, polsen, oksels, uitwendige genitaliën, borsten en billen. Niet aanbrengen op het gebied vlakbij de ogen.

Gel gedurende 8-14 uur op de huid laten. Als gedurende deze periode lichaamsdelen waar het middel op is aangebracht worden gewassen, moet het op deze delen opnieuw worden aangebracht. Het gehele lichaam moet 8-14 uur na aanbrengen van het middel grondig worden gewassen.

Daarnaast is het belangrijk om algemene uitroeiingsmaatregelen voor parasieten in acht te nemen:

- personen die contact hebben met de aangedane persoon moeten op hetzelfde moment worden behandeld, zelfs als zij geen symptomen van besmetting vertonen;
- kleding en beddengoed moeten voor en na de behandeling worden verschoond.

Duur van de behandeling:

- De succesratio (het percentage mensen waarbij de behandeling succesvol is) is ongeveer 90 % bij één keer aanbrengen. In het geval dat de behandeling niet werkt (als er geen tekenen van genezing van oude laesies zijn, of als er nieuwe laesies en gangetjes zijn ontstaan), kan het geneesmiddel, indien noodzakelijk, vanaf 7 dagen na de eerste behandeling een tweede keer worden aangebracht.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof permethrine, andere pyrethrinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. In dergelijke gevallen moet worden overgestapt op een middel tegen scabiës dat chemisch verschilt van dit geneesmiddel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uitsluitend voor cutaan gebruik!

Personen die de gel aanbrengen kunnen handschoenen dragen om mogelijke irritatie aan de handen te voorkomen.

In geval van overgevoeligheid voor chrysanten of andere *Compositae*, moet de behandeling alleen worden uit gevoerd indien strikt noodzakelijk. In dergelijke gevallen moet worden overgestapt op een middel dat chemisch verschilt van dit geneesmiddel.

De ervaring met Permetrine Prolepha bij kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot 23 maanden is beperkt.

Daarom moet deze leeftijdsgroep alleen worden behandeld onder nauwlettend medisch toezicht.

De gel irriteert het bindvlies van de ogen, dus contact van de gel met de ogen moet worden vermeden. Ook contact van de gel met slijmvliezen (bijvoorbeeld van de neus, mond en genitaliën) en open wonden moet worden vermeden. Bij contact onmiddellijk het gebied spoelen met water.

Een langere inwerktijd op de huid en langdurig gebruik moeten worden vermeden omdat, ondanks de lage acute toxiciteit van lokaal aangebrachte permetrine, langdurige blootstelling aan permetrine kan leiden tot verhoogde systemische beschikbaarheid en neurotoxische effecten, vooral bij jonge kinderen.

Het geneesmiddel is schadelijk voor alle soorten insecten en in het water levende organismen (vissen, algen, watervlooien). Aquarium- en terrariumvervuiling moet worden voorkomen. Permetrine is een zeer giftige stof; niet alleen voor in het water levende organismen, maar ook voor ongewervelden en in sedimenten en de bodem levende organismen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties bekend.

Een tijdelijke onderbreking van behandeling met dermale corticosteroiden moet worden overwogen.

Er is een verhoogd risico op verergering van de scabiësbesmetting bij immunosuppressie door corticosteroiden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dierproeven wijzen niet op reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3). Vanwege beperkte kennis over het gebruik van het middel bij zwangere vrouwen, moeten zwangere vrouwen permetrine alleen gebruiken in overleg met een zorgverlener. De verhouding tussen voordelen en risico's moet zorgvuldig worden beoordeeld en het middel mag alleen worden gebruikt indien strikt noodzakelijk.

Borstvoeding:

Vanwege beperkte kennis over het gebruik van het middel bij vrouwen die borstvoeding geven, moet de verhouding tussen voordelen en risico's zorgvuldig worden beoordeeld en mag het middel alleen worden gebruikt indien strikt noodzakelijk. Aangeraden wordt om tijdens en tot minimaal een week na gebruik van het middel geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

De beschikbare niet-klinische gegevens duiden op een klein of geen effect van permetrine op de vruchtbaarheid, behalve bij blootstelling aan zeer hoge doses die met dit geneesmiddel niet mogelijk zijn. De resultaten van de arbeidshygiënische en epidemiologische studies naar langetermijnblootstelling bij mensen verschillen tussen de studies. Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat gebruik van permetrine voor de behandeling van scabiës invloed heeft op vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Permetrine Prolepha heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn lichte en tijdelijke huidreacties zoals huiduitslag, pruritus en huidparesthesiën in de vorm van een stekend, brandend of tintelend gevoel. Bij patiënten die worden behandeld voor scabiës kunnen deze reacties 2 weken, en in sommige gevallen zelfs tot 4 weken

aanhouden, ook als de behandeling succesvol is. Dit wordt algemeen beschouwd als het gevolg van een allergische reactie op de dode scabiësmijten onder de huid en is niet noodzakelijkerwijs een aanwijzing dat de behandeling mislukt is.

De namen die gebruikt worden voor de beschrijving van elk van de bijwerkingen, met gebruikmaking van de volgende conventie:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
Soms	($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$)
Zeer zelden	($< 1/10000$)
Onbekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag, pruritus, erythemateuze huiduitslag, droge huid

Zeer zelden: excoriatie, folliculitis, hypopigmentatie van de huid

Onbekend: contactdermatitis, urticaria

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: paresthesie, brandend gevoel van de huid

Zelden: hoofdpijn

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: dyspneu (bij gevoelige/allergische patiënten)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Onbekend: misselijkheid

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

Overdosering na plaatselijke aanbrenging is niet mogelijk bij volwassenen en hoogst onwaarschijnlijk bij kinderen, vanwege de zeer lage systemische beschikbaarheid van permethrine na aanbrengen op de huid. De enige situatie die mogelijk kan leiden tot overdosering is het onbedoeld inslikken van een grote hoeveelheid van het middel. De symptomen die zijn waargenomen bij vergiftiging met zeer geconcentreerde preparaten van permethrine zijn onder andere misselijkheid, braken, hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid, en in ernstige gevallen een gevoel van tintelende huid, oorsuizen, gevoelloosheid, hyperreactiviteit, tremor en stuip trekkingen. Indien noodzakelijk moet symptomatische behandeling en intensieve zorg worden geboden. Tot twee uur na inname kan maagspoeling worden overwogen (tijd beperkt door maaglediging).

Ernstige overdosering met het middel is bij aanbrengen op de huid onwaarschijnlijk. Dit kan echter wel leiden tot verergering van de lichte bijwerkingen die worden waargenomen bij normaal gebruik, zoals huidreacties en paresthesieën (paresthesieën zijn ook waargenomen bij orale vergiftiging), maar er zijn beperkt gegevens beschikbaar over dergelijke fenomenen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Ectoparasiticiden, inclusief scabicide, pyrethrinen, inclusief synthetische bestanddelen ATC-code: P03AC04.

Werkingsmechanisme

Permetrine is een mix van synthetische, pyrethroïde cis- en trans- isomeren. Het is een lokaal insecticide en acaricide dat op vele insecten en mijten werkt, waaronder de scabiësmijt. Permetrine werkt op de membranen van de neuronen van insecten, door de ionenstroom van natrium te verstoren in de kanalen die membraanpolarisatie regelen (vooral potentiaal-geactiveerde natriumkanalen). De verstoring leidt tot sensorische hyperexcitabiliteit, gebrek aan coördinatie en uitputting.

Pediatrische patiënten

Pasgeborenen en zuigelingen

De veiligheid en werkzaamheid van permetrine bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 2 maanden zijn niet vastgesteld omdat er geen gegevens beschikbaar zijn van prospectieve studies of een grotere reeks casestudy's. Uit een beperkt aantal casusverslagen over de behandeling van kinderen jonger dan 2 maanden met scabiës, blijken geen specifieke veiligheidsrisico's voor het gebruik van lokale permetrine in deze leeftijdsgroep, maar er kan geen definitieve conclusie worden getrokken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Uit studies met gezonde vrijwilligers en scabiëspatiënten blijkt dat na aanbrengen op de huid slechts ongeveer 0,5 % - 1 % van de dosis wordt geabsorbeerd in de systemische circulatie. Het grootste deel van de dosis wordt verwijderd bij het wassen of blijft achter in de bovenste lagen van de huid en opperhuid (*stratum corneum*).

Biotransformatie

Geabsorbeerde permetrine wordt snel gemetaboliseerd in de huid en lever; bij zoogdieren vooral door hydrolyse van esters en, in mindere mate, door oxidatie naar inactieve metabolieten die voornamelijk via de urine worden uitgescheiden. De belangrijkste metabolieten van permetrine waren binnen een paar uur na aanbrengen van de gel op het gehele lichaam van de gezonde vrijwilligers of scabiëspatiënten, waarneembaar in de urine.

Eliminatie

De hoogste niveaus van uitscheiding werden binnen de eerste 48 uur waargenomen, maar er waren 28 dagen na de behandeling nog zeer lage concentraties metabolieten waarneembaar in de urine van sommige personen. Het algemene uitscheidingspatroon laat zien dat minder dan 0,5 % van de aangebrachte permetrine in de eerste 48 uur wordt geabsorbeerd. Er is geen accumulatie van metabolieten waargenomen bij wekelijks aanbrengen van permetrine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek van klinisch relevante doses op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Gegevens over acute toxiciteit bij knaagdieren wijzen bij permetrine op een lagere toxiciteit dan bij andere pyrethroïden. De orale LD₅₀ van permetrine van technische kwaliteit was bij proefdieren tussen de 0,5 en 5 g/kg lichaamsgewicht. Permetrinesuspensies op waterbasis leidden gewoonlijk tot de minste toxiciteit, met LD₅₀-waarden tussen de 3 en 4 g/kg lichaamsgewicht. Permetrine in maisoliesuspensies leidde in de meeste studies met orale toediening aan ratten en muizen tot LD₅₀-waarden van ongeveer 0,5 g/kg (hogere toxiciteit was waarschijnlijk gerelateerd aan verhoogde absorptie in geval van oplossing in vet). De cis-/trans-isomeerratio beïnvloedt ook de toxiciteit; de cis-

isomeer is toxischer dan de trans-isomeer, wat gedeeltelijk kan worden veroorzaakt door het langzamere metabolisme van de cis-isomeer. De toxiciteit die na orale toediening is waargenomen in niet-klinische onderzoeken was voornamelijk neurotoxiciteit, in geval van permethrin als T-syndroom (tremor), hoewel in sommige studies ook partieel CS-syndroom is waargenomen (dat wil zeggen speekselvorming). Andere toxiciteit in studies naar acute toxiciteit (cardiotoxiciteit) was minder uitgesproken en kon in de meeste gevallen secundair zijn aan algemene neurotoxiciteit. De klinische tekenen van acute vergiftiging werden binnen 2 uur na blootstelling zichtbaar. Na lokale toediening is zeer lage acute toxiciteit waargenomen, wat in lijn is met de farmacokinetiek van permethrin. Er zijn geen sterfgevallen waargenomen bij het aanbrengen van permethrin van technische kwaliteit op de huid van ratten bij 2 g/kg.

Het NOEL (no observed effect level) voor permethrin bij ratten in voedingsstudies van 3 en 6 maanden varieerde van 20 tot 1500 mg/kg. Ratten en muizen hebben blootstelling aan permethrin tot wel 10.000 mg/kg (in voeding) gedurende 2-26 weken overleefd, hoewel klinische tekenen van toxiciteit duidelijk waarneembaar waren. De NOEL's bij honden die permethrin oraal kregen toegediend in gelatinecapsules varieerden van 5 mg/kg in een studie van 3 maanden, tot 250 mg/kg in een studie van 6 maanden. Het primaire doelorgaan in studies naar subchronische en chronische toxiciteit bij knaagdieren was de lever. Dit manifesteerde zich door een verhoogd absoluut en relatief gewicht van de lever. Deze gewichtstoename werd alleen merkbaar bij herhaalde blootstelling aan hoge doses. Bij ratten nam het levergewicht significant toe na inname van 100 mg/kg permethrin per dag gedurende 26 weken; de laagste dosis waarbij een dergelijk effect is gemeld. De toename van het levergewicht bij ratten die zijn blootgesteld aan hoge doses permethrin is het gevolg van hepatocellulaire hypertrofie. In subchronische toxiciteitsstudies naar permethrin is het laagste NOEL geschat op 5 mg/kg per dag bij honden. Studies naar de systemische toxiciteit van permethrin laten zien dat systemische toxiciteit na lokale toediening zo goed als niet voorkomt. De enige toxiciteit die in een dergelijk geval is gemeld, is irritatie en een lokale overgevoeligheidsreactie. In de 21-daagse dermale toxiciteitsstudie is ook huidirritatie waargenomen (afschilfering, oedeem en korsten). Het LOEL (lowest observed effect level) voor dit eindpunt was 50 mg/kg/dag.

Leverhypertrofie was het meest voorkomende niet-oncogene effect bij ratten en muizen in chronische toxiciteitsstudies. Het laagste LOEL voor leverhypertrofie met chronische blootstelling was 50 mg/kg/dag. Dit is waargenomen bij muizen. Er zijn ook andere effecten op de lever waargenomen, zoals peroxisoom proliferatie en eosinofilie. Dit werd bij muizen waargenomen bij 150 mg/kg/dag. Naast de effecten op de lever zijn verschillende andere effecten waargenomen bij chronische blootstelling aan permethrin, waaronder testiculaire hypoplasie bij mannelijke muizen (bij 300 mg/kg/dag), alveolaire celproliferatie bij vrouwelijke muizen (bij 375 mg/kg/dag), focale verstoringen in het groeipatroon van folliculaire cellen van de schildklier bij mannelijke ratten (bij 250 mg/kg/dag) en bijnierlaesies en afname van gewichtstoename bij honden (bij 100 mg/kg/dag). Het laagste NOEL voor de verschillende chronische effecten was 3-5 mg/kg/dag bij ratten en honden (afhankelijk van de cis-/trans-isomeerratio), LOEL 5 mg/kg bij honden voor 40:60.

Permethrin is beoordeeld als niet-genotoxisch. Er is enig bewijs van zwakke carcinogeniteit bij knaagdieren, maar permethrin is niet geclassificeerd als carcinogeen voor mensen of dieren.

De beschikbare niet-klinische gegevens duiden op een klein of geen effect van permethrin op ontwikkelings- of reproductieve eindpunten, behalve bij blootstelling aan zeer hoge doses die met dit geneesmiddel niet mogelijk zijn.

Gegevens over de ecotoxiciteit wijzen op hoge toxiciteit voor ongewervelden, in het water levende organismen waaronder vissen, en in sedimenten en de bodem levende organismen. Vanwege de zeer lipofiele eigenschappen wordt permethrin in het milieu opgenomen in sedimenten, de bodem en organisch materiaal. Na bedoeld gebruik van deze werkzame stof is een ernstig schadelijk effect te verwachten op in het water levende organismen (watervlooiën en vissen) en op het land levende organismen (planten) wanneer de stof de rioolwaterzuiveringsinstallatie passeert (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol (96%), carbomeer 980, triethanolamine, gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium tube met epoxy-phenolhars binnenlak en een polyethyleen schroefdop, met een inhoud van 30 g en 60 g gel, verpakt in kartonnen doosjes met bijsluiter.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Aangezien bekend is dat permethrine zeer toxisch is voor in het water, sedimenten en de bodem levende organismen, is het belangrijk voor de bescherming van het milieu om ongebruikt geneesmiddel niet weg te gooien met het huishoudelijk afval, maar dit in te leveren bij lokale professionals die verantwoordelijk zijn voor verwijdering van geneesmiddelen, zoals apotheken. Daarnaast is het belangrijk om vervuiling van aquaria en terraria te vermijden, net als ieder contact van het middel, waaronder dat wat is aangebracht op de huid, met ongewervelden, vooral insecten (zie rubriek 5.3).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Prolepha Research B.V.
Molenzicht 7
4881 BW Zundert
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 124783

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 februari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 28 oktober 2021