

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en for tobramycin til systemisk brug er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af de foreliggende data fra faglitteraturen, der beskriver sammenhængen mellem mitokondrielle mutationer og en øget risiko for ototoksicitet, er PRAC af den opfattelse, at der er en årsagssammenhæng mellem mitokondrielle DNA-mutationer, hovedsagelig m.1555A > G, og en øget risiko for ototoksicitet, eftersom der i alt fald er en rimelig mulighed for eksponering for aminoglycosider. Det gælder også for patienter, der havde serumkoncentrationer af aminoglycosider, som lå inden for de anbefalede grænseværdier.

PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder tobramycin til systemisk brug, bør ændres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af den foreliggende evidens finder PRAC, at risikoen for øget aminoglycosid-ototoksicitet som følge af mitokondrielle DNA-mutationer også er relevant for andre systemiske aminoglycosider, da den kan udgøre en klasseeffekt. Spørgsmålet om øget aminoglycosid-ototoksicitet bør derfor gennemgås i de næste PSUSA-procedurer for alle systemiske aminoglycosider og deres fastdosiskombinationer.

Opdatering af punkt 4.4 i produktresuméet med tilføjelse af en advarsel om den øgede risiko for ototoksicitet hos patienter med mitokondrielle DNA-mutationer. Indlægssedlen opdateres tilsvarende.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tobramycin til systemisk brug er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder tobramycin til systemisk brug, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende tobramycin (systemisk brug) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de berørte medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

<Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Punkt 4.4

(Punkt, der skal indføres i det nuværende underafsnit vedrørende ototoksicitet, som allerede er omfattet af punkt 4.4 om lægemidler, der indeholder tobramycin, til systemisk brug)

Patienter med mitokondrielle DNA-mutationer, navnlig substitution af nukleotiderne 1555 A til G i 12S-rRNA-genet, kan have større risiko for ototoksicitet, selvom serumkoncentrationerne i patientens aminoglycosider lå inden for de anbefalede grænseværdier. I tilfælde af familieanamnese med høretab forårsaget af aminoglycosider eller kendte mitokondrielle DNA-mutationer i 12S-rRNA-genet kan det være nødvendigt at overveje andre behandlingsmuligheder end aminoglycosider^[AK1].

Indlægsseddel

Punkt 2:

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Tobramycin

- hvis du eller et af dine familiemedlemmer lider af en mitokondriel mutationssygdom (sygdom forårsaget af varianter i det mitokondrielle genom, den del af cellerne, der er med til at producere energi) eller høretab forårsaget af antibiotiske lægemidler. Visse mitokondrielle mutationer kan øge risikoen for høretab i forbindelse med dette lægemiddel.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde maj 2021
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	5. juli 2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender ansøgningen om ændringen):	2. september 2021

