

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la tobramycine (usage systémique), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au vu des données disponibles provenant de la littérature décrivant l'association entre les mutations mitochondriales et le risque accru d'ototoxicité, le PRAC estime qu'il existe un lien de causalité entre les mutations de l'ADN mitochondrial, principalement de m.1555A>G, et un risque accru d'ototoxicité, étant donné qu'une exposition aux aminosides est au moins raisonnablement possible, également chez les patients ayant présenté des taux sériques d'aminosides se situant dans l'intervalle recommandé.

Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur les produits contenant de la tobramycine à usage systémique doivent être modifiées en conséquence.

Eu égard aux éléments de preuve, le PRAC considère que le risque d'ototoxicité accrue des aminosides en raison des mutations de l'ADN mitochondrial est également pertinent pour les autres aminosides systémiques, car il peut s'agir d'un effet de classe. La question d'une ototoxicité accrue des aminosides doit donc être examinée lors des prochaines procédures PSUSA pour tous les aminosides systémiques et leurs associations fixes.

Mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP en vue d'ajouter une mise en garde concernant le risque accru d'ototoxicité chez les patients présentant des mutations de l'ADN mitochondrial. La notice est mise à jour en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la tobramycine (usage systémique), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la tobramycine (usage systémique) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la tobramycine (formulations systémiques) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

<Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)>

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

(Section à implémenter dans l'actuel paragraphe relatif à l'ototoxicité déjà inclus dans la rubrique 4.4 des produits contenant de la tobramycine à usage systémique)

Les patients présentant des mutations de l'ADN mitochondrial, en particulier la substitution du nucléotide 1555 A par G du gène ARNr 12S, peuvent présenter un risque plus élevé d'ototoxicité, même si les niveaux sériques d'aminoside du patient se situaient dans la l'intervalle recommandé. En cas d'antécédents familiaux de surdité induite par les aminosides ou de mutations connues de l'ADN mitochondrial du gène ARNr 12S, il peut être nécessaire d'envisager des traitements alternatifs autres que les aminosides.

Notice destinée au patient

Rubrique 2:

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre de la tobramycine

- Si vous ou les membres de votre famille souffrez d'une maladie due à une mutation mitochondriale (affection provoquée par des variations du génome des mitochondries, les parties de vos cellules qui aident à produire de l'énergie) ou d'une perte d'audition due à des antibiotiques, certaines mutations mitochondriales sont susceptibles d'aggraver votre perte d'audition avec ce produit.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de mai 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	5 juillet 2021
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	2 septembre 2021

