

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za tobramicin (za sistemsku primjenu), znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke iz literature u kojoj se opisuje povezanost između mutacija u mitohondrijima i povećanog rizika od ototoksičnosti, PRAC smatra da je uzročna povezanost između mutacija mitohondrijske DNA, uglavnom m.1555A>G, i povećanog rizika od ototoksičnosti nakon izlaganja aminoglikozidu u najmanju ruku razumna mogućnost, također i u bolesnika u kojih je razina aminoglikozida u serumu unutar preporučenog raspona vrijednosti.

PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže tobramicin za sistemsku primjenu.

S obzirom na dokaze, PRAC smatra da je rizik od povećane ototoksičnosti, uzrokovane mutacijom mitohondrijske DNA, relevantan i za ostale aminoglikozide za sistemsku primjenu budući da je možda riječ o učinku te skupine lijekova. Pitanje povećane ototoksičnosti aminoglikozida trebalo bi stoga preispitati tijekom sljedećeg PSUSA postupka za sve aminoglikozide za sistemsku primjenu i njihove fiksne kombinacije doza.

Ažurira se dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se uvrstilo upozorenje o povećanom riziku od ototoksičnosti u bolesnika s mutacijama mitohondrijske DNA. Uputa o lijeku ažurira se u skladu s tim.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za tobramicin (za sistemsku primjenu), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) tobramicin (za sistemsku primjenu) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva / nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže tobramicin (za sistemsku primjenu) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

<Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)>

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

(Dio koji treba dodati u postojeći pododlomak o ototoksičnosti, koji već postoji u dijelu 4.4 za lijekove koji sadrže tobramicin za sistemsku primjenu)

Bolesnici s mutacijama mitohondrijske DNA, posebno ako je riječ o supstituciji nukleotida 1555 A u G, na genu 12S rRNA, mogu biti izloženi većem riziku od ototoksičnosti čak i ako su razine aminoglikozida u serumu bolesnika unutar preporučenog raspona vrijednosti. U slučaju obiteljske anamneze gluhoće prouzročene aminoglikozidom ili poznatih mutacija mitohondrijske DNA na genu 12S rRNA možda će biti potrebno razmotriti druge načine liječenja.

Uputa o lijeku

Dio 2.:

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku prije primjene tobramicina:

- ako Vi ili članovi Vaše obitelji imate bolest s mutacijama u mitohondrijima (stanje uzrokovano promjenama (varijantama) u genomu mitohondrija, odnosno staničnim dijelovima koji pomažu u stvaranju energije) ili je kod Vas došlo do gubitka sluha zbog uzimanja antibiotika; određene mitohondrijske mutacije mogu povećati rizik od gubitka sluha kod primjene ovog lijeka.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u svibnju 2021.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	5. srpnja 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	2. rujna 2021.

