

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
<dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per tobramicina (uso sistemico), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili tratti dalla letteratura che descrivono l'associazione tra mutazioni mitocondriali e l'aumento del rischio di ototossicità, il PRAC ritiene che una relazione causale tra mutazioni del DNA mitocondriale (perlopiù m.1555A>G) e un aumento del rischio di ototossicità dopo l'esposizione agli aminoglicosidi sia quantomeno ragionevolmente possibile, anche nei pazienti che presentavano livelli sierici di aminoglicosidi entro gli intervalli raccomandati.

Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti tobramicina per uso sistemico debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce delle evidenze, il PRAC ritiene che il rischio di aumento dell'ototossicità da aminoglicosidi dovuta a mutazioni del DNA mitocondriale sia pertinente anche per gli altri aminoglicosidi sistemici, poiché può rappresentare un effetto di classe. Il problema dell'incremento dell'ototossicità da aminoglicosidi deve quindi essere riesaminata nelle prossime procedure PSUSA per tutti gli aminoglicosidi sistemici e le loro combinazioni a dose fissa.

Aggiornamento del paragrafo 4.4 del RCP per aggiungere un'avvertenza relativa all'aumento del rischio di ototossicità in pazienti con mutazioni di DNA mitocondriale. Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <del'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su tobramicina (uso sistemico) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> tobramicina (uso sistemico) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <del'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti tobramicina (uso sistemico) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

ALLEGATO II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato>
<dei medicinali autorizzati> a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

(Paragrafo da inserire nel sottoparagrafo attuale correlato all'ototossicità, già incluso nel paragrafo 4.4 relativo ai prodotti contenenti tobramicina per uso sistemico)

I pazienti con mutazioni del DNA mitocondriale, in particolare con la sostituzione A con G al nucleotide 1555 nel gene 12S rRNA, possono essere a maggiore rischio di ototossicità, anche se i livelli sierici di aminoglicosidi del paziente rientravano nell'intervallo raccomandato. In caso di anamnesi familiare di sordità indotta da aminoglicosidi o mutazioni note del DNA mitocondriale nel gene 12S rRNA, potrebbe essere necessario considerare trattamenti alternativi diversi dagli aminoglicosidi.

PIL

Paragrafo 2.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere tobramicina

- Se Lei o i suoi familiari hanno una malattia da mutazione mitocondriale (affezione causata da varianti nel genoma dei mitocondri, le parti delle cellule che contribuiscono a produrre energia) o perdita dell'udito a causa dell'assunzione di medicinali antibiotici, certe mutazioni mitocondriali possono aumentare il rischio di perdita dell'udito con questo prodotto.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di maggio 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	5 luglio 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	2 settembre 2021

