

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących tobramycyny (stosowanie ogólnoustrojowe), wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych z piśmiennictwa, opisujących związek między mutacjami mitochondrialnymi a zwiększonym ryzykiem ototoksyczności, komitet PRAC uważa, że przypadkowy związek między mutacjami mitochondrialnymi DNA, głównie m.1555A>G, a zwiększonym ryzykiem ototoksyczności po narażeniu na działanie aminoglikozydów, jest co najmniej racjonalnie możliwy, także u pacjentów, u których stężenie aminoglikozydu w surowicy mieści się w zalecanych zakresach. Dlatego komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne dotyczące produktów zawierających tobramycynę do stosowania ogólnoustrojowego należy odpowiednio zmodyfikować.

W świetle tych dowodów komitet PRAC uznał, że ryzyko zwiększonej ototoksyczności aminoglikozydu wywołanej mutacjami mitochondrialnymi jest istotne również w odniesieniu do innych aminoglikozydów stosowanych ogólnoustrojowo, ponieważ może to być wywołane efektem klasy. W związku z tym kwestię zwiększonej ototoksyczności aminoglikozydu należy zweryfikować w kolejnych procedurach PSUSA dotyczących wszystkich aminoglikozydów stosowanych ogólnoustrojowo i ich FDC.

Zaktualizować punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia o zwiększonym ryzyku ototoksyczności u pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi DNA. Ulotka dla pacjenta zostaje odpowiednio zaktualizowana.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących tobramycyny (stosowanie ogólnoustrojowe) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) tobramycynę (stosowanie ogólnoustrojowe) pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające tobramycynę (stosowanie ogólnoustrojowe) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane państwa członkowskie i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób uwzględnili niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4

(Tekst należy zamieścić w aktualnym podpunkcie dotyczącym ototoksyczności, znajdującym się już w punkcie 4.4 ChPL produktów zawierających tobramycynę do stosowania ogólnoustrojowego)

U pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi DNA, zwłaszcza z nukleotydem 1555 A do G w genie rRNA 12S, ryzyko ototoksyczności może być większe, nawet jeśli stężenie aminoglikozydów w surowicy mieści się w zalecanym zakresie. Jeśli w rodzinie występowały przypadki głuchoty wywołanej przez aminoglikozydy lub znane mutacje mitochondrialne DNA w genie 12S rRNA, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków, innych niż aminoglikozydy.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2:

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania tobramycyny należy skonsultować się z lekarzem.

- jeśli u pacjenta lub członków jego rodziny występuje choroba związana z mutacją mitochondrialną (choroba wywołana przez odmiany genomów mitochondriów, części komórek, uczestniczących w wytwarzaniu energii) lub utrata słuchu spowodowana lekami antybiotykowymi; niektóre mutacje mitochondrialne mogą zwiększyć ryzyko utraty słuchu po zastosowaniu tego leku.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w maju 2021 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	5. lipca 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	2. września 2021 r.