

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) relativos à tobramicina para uso sistémico, as conclusões científicas são as seguintes:

À luz dos dados disponíveis na literatura que descrevem a associação entre mutações mitocondriais e risco aumentado de ototoxicidade, o PRAC considera que uma relação causal entre as mutações no ADN mitocondrial, principalmente a mutação m.1555A>G, e um risco aumentado de ototoxicidade após exposição a aminoglicosídeos é, no mínimo, uma possibilidade razoável, incluindo em doentes com níveis séricos de aminoglicosídeos dentro dos intervalos recomendados.

O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm tobramicina deve ser alterada em conformidade.

À luz das evidências, o PRAC considera que o risco de ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos devido a mutações do DNA mitocondrial é também pertinente para os outros aminoglicosídeos de uso sistémico, na medida em que pode ser um efeito de classe. Por conseguinte, a questão da ototoxicidade aumentada dos aminoglicosídeos deve ser revista nos próximos procedimentos PSUSA relativamente a todos os aminoglicosídeos de uso sistémico e respetivas ADF.

Atualizar a secção 4.4 do RCM para incluir uma advertência sobre o risco aumentado de ototoxicidade em doentes que apresentam mutações do DNA mitocondrial. O Folheto Informativo é atualizado em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à tobramicina (uso sistémico), o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) tobramicina (uso sistémico) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm tobramicina (uso sistémico) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/os titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à informação do medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimentos nacionais**

<Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

(secção a ser implementada no atual parágrafo relativo à ototoxicidade já incluído na secção 4.4 dos medicamentos que contêm tobramicina para uso sistémico)

Os doentes que apresentam mutações no DNA mitocondrial, em particular a substituição no nucleótido 1555A>G no gene rRNA12S, poderão estar em maior risco de ototoxicidade, ainda que os seus níveis séricos de aminoglicosídeos se situem dentro do intervalo recomendado. Em caso de antecedentes familiares de surdez induzida por aminoglicosídeos ou de mutações de DNA mitocondrial conhecidas no gene rRNA12S, deverão ser considerados tratamentos alternativos aos aminoglicosídeos.

Folheto Informativo

Secção 2:

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de usar tobramicina

- se você ou familiares seus sofrerem de uma doença mitocondrial causada por mutação (doença causada por alterações no genoma das mitocôndrias, as partes das células que ajudam a produzir energia) ou de perda de audição devida a medicamentos antibióticos, certas mutações das mitocôndrias são suscetíveis de aumentar o risco de perda de audição com o uso deste medicamento.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de maio de 2021
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do parecer:	5 de julho de 2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	2 de setembro de 2021

