

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru tobramicină (de uz sistemic), concluziile științifice sunt următoarele:

Ținând cont de datele disponibile din literatură care descriu asocierea dintre mutațiile mitocondriale și riscul crescut de ototoxicitate, PRAC consideră că o legătură cauzală între mutațiile ADN mitocondrial, în principal m.1555A>G, și un risc crescut de ototoxicitate după expunerea la aminoglicozide este cel puțin o posibilitate rezonabilă, inclusiv la pacienții care au avut niveluri serice de aminoglicozide aflate între limitele recomandate.

PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin tobramicină pentru uz sistemic trebuie modificate în consecință.

Având în vedere dovezile, PRAC consideră că riscul de creștere a ototoxicității asociat aminoglicozidelor din cauza mutațiilor ADN-ului mitocondrial este relevant și pentru celelalte aminoglicozide pentru uz sistemic deoarece poate fi un efect de clasă. Problema ototoxicității crescute asociate aminoglicozidelor trebuie prin urmare revizuită în următoarele proceduri PSUSA pentru toate aminoglicozidele sistemice și combinațiile lor în doză fixă.

Actualizarea pct. 4.4 din RCP pentru adăugarea unei atenționări privind riscul crescut de ototoxicitate la pacienții cu mutații ale ADN-ului mitocondrial. Prospectul se actualizează în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru tobramicină (de uz sistemic), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin tobramicină (de uz sistemic) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE sau fac obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare la nivelul UE și alte medicamente care conțin tobramicină (de uz sistemic), CMDh recomandă ca statele membre implicate și solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această poziție a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

<Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters este tăiat)>

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

(Punct de introdus în paragraful actual privind ototoxicitatea deja inclus la pct. 4.4 pentru medicamentele care conțin tobramicină de uz sistemic)

Pacientii cu mutații ale ADN-ului mitocondrial, mai ales substitutia nucleotidei 1555 de la A la G din gena ARNr 12S pot avea un risc crescut de ototoxicitate, chiar dacă nivelurile serice de aminoglicozide ale pacientului s-au situat în intervalul de valori recomandat. În caz de antecedente eredocolaterale de hipoacuzie indusă de aminoglicozide sau de mutații documentate ale ADN-ului mitocondrial în gena ARNr 12S, poate fi necesar să se ia în considerare tratamente alternative, diferite de aminoglicozide.

Prospect

Pct. 2:

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați tobramicină, adresați-vă medicului dumneavoastră

- dacă dumneavoastră aveți sau membrii familiei dumneavoastră au o boală asociată cu mutații mitocondriale (afecțiune cauzată de variante ale genomului mitocondriei, componente ale celulelor dumneavoastră care contribuie la producția de energie) sau pierderea auzului din cauza antibioticelor; anumite mutații mitocondriale asociate cu acest medicament pot mări riscul de a vă pierde auzul.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din mai 2021
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	5 iulie 2021
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	2 septembrie 2021

