

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för tobramycin (systemisk användning) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga data från litteratur som beskriver sambandet mellan mitokondriella mutationer och ökad risk för ototoxicitet, finner PRAC att det finns ett orsakssamband mellan mitokondriella DNA-mutationer, främst m.1555A>G, och en ökad risk för ototoxicitet efter exponering för aminoglykosid som åtminstone en rimlig möjlighet, även hos patienter med serumnivåer av aminoglykosider inom de rekommenderade intervallen.

PRAC anser att produktinformationen för produkter som innehåller tobramycin för systemisk användning bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av beläggen anser PRAC att risken för ökad aminoglykosidototoxicitet till följd av mitokondriella DNA-mutationer är relevant även för de andra systemiska aminoglykosiderna, eftersom det kan vara en klasseffekt. Frågan om ökad aminoglykosidototoxicitet bör därför ses över vid de nästa PSUSA-förfarandena för alla systemiska aminoglykosider och de fasta doskombinationerna.

En uppdatering av avsnitt 4.4 i produktresumén ska göras i syfte att lägga till en varning om den ökade risken för ototoxicitet hos patienter med mitokondriella DNA-mutationer. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för tobramycin (systemisk användning) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller tobramycin (systemisk användning) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller tobramycin (systemisk användning) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

<Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)>

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

(Avsnitt att föras in i nuvarande första stycket om ototoxicitet som redan ingår i avsnitt 4.4 för produkter innehållande tobramycin för systemisk användning)

Patienter med mitokondriella DNA-mutationer, i synnerhet A till G-substitution av nukleotid 1555 i 12S rRNA-genen, kan löpa högre risk för ototoxicitet, även om patientens serumnivåer av aminoglykosid ligger inom det rekommenderade intervallet. Om det finns historia av aminoglykosidinducerad dövhet eller kända mitokondriella DNA-mutationer i 12S rRNA-genen i familjen, kan det bli nödvändigt att överväga andra behandlingar än aminoglykosider.

Bipacksedel

Avsnitt 2:

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Tobramycin

- om du eller någon i din familj har en mitokondriell mutationssjukdom (ett tillstånd som orsakas av varianter i mitokondriernas genom, de delar av cellerna som hjälper till att producera energi) eller hörselnedsättning på grund av antibiotika (vissa mitokondriella mutationer kan öka risken för hörselnedsättning vid användning av denna produkt).

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Maj 2021 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	05/07/2021
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	02/09/2021

