

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Metformin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zur Verschlechterung eines MELAS-Syndroms (Mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden) und eines MIDD (maternal vererbter Diabetes mit Hörverlust) bei Metformin einnehmenden Patienten mit bekannten mitochondrialen Erkrankungen, die in der Literatur und Spontanmeldungen berichtet wurden, und angesichts eines plausiblen biologischen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein Warnhinweis hinsichtlich der Verschlechterung eines MELAS-Syndroms/MIDD bei Metformin einnehmenden Patienten mit bekannten mitochondrialen Erkrankungen berechtigt ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Metformin enthaltenden Produkten entsprechend geändert werden soll.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Metformin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Metformin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laktatazidose

Am Ende des Unterabschnitts ist folgender Wortlaut aufzunehmen:

Patienten mit bekannter oder vermuteter mitochondrialer Erkrankung:

Bei Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung wie Mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS-Syndrom) und maternal vererbter Diabetes mit Hörverlust (MIDD) wird die Anwendung von Metformin nicht empfohlen, da das Risiko einer Exazerbation der Laktatazidose und neurologischer Komplikationen besteht, was zu einer Verschlechterung der Krankheit führen könnte.

Treten nach der Einnahme von Metformin Anzeichen und Symptome auf, die auf MELAS-Syndrom oder MIDD hindeuten, ist die Behandlung mit Metformin unverzüglich abzusetzen und eine sofortige diagnostische Untersuchung einzuleiten.

Packungsbeilage

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme><Anwendung> von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Risiko einer Laktatazidose

Am Ende des Unterabschnitts ist folgender Wortlaut aufzunehmen:

Wenden Sie sich für weitere Anweisungen unverzüglich an Ihren Arzt, wenn:

- **bei Ihnen bekannt ist, dass Sie eine genetisch vererbte Erkrankung der Mitochondrien (die energieproduzierenden Zellbestandteile) wie MELAS-Syndrom (von den Mitochondrien ausgehende Gehirn- und Muskelstörung mit Blut- und Gewebsübersäuerung und schlaganfallähnlichen Episoden) oder MIDD (mütterlicherseits vererbter Diabetes mit Hörverlust) haben.**
- **Sie nach Beginn der Behandlung mit Metformin eines der folgenden Symptome bemerken: Krampfanfall, nachlassende kognitive Fähigkeiten, Bewegungsstörungen, Beschwerden, die auf eine Nervenschädigung hinweisen (z. B. Schmerzen oder Taubheitsgefühl), Migräne und Hörverlust.**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	27. Januar 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	27. März 2025