

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del/dei Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per metformina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili, emersi in letteratura e da segnalazioni spontanee, sul peggioramento dell'encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi ictus-simili (sindrome MELAS, *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*) e del diabete e sordità a trasmissione materna (MIDD, *Maternal inherited diabetes and deafness*) in pazienti con malattie mitocondriali note che assumono metformina e alla luce di un meccanismo biologico d'azione plausibile, il PRAC ritiene che sia necessaria un'avvertenza relativa al peggioramento di sindrome MELAS/MIDD in pazienti con malattie mitocondriali note che assumono metformina. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti metformina debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su metformina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei medicinale/i contenente/i metformina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del/dei medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

RCP, paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Acidosi lattica

Al termine del sotto-paragrafo, aggiungere quanto segue:

Pazienti con malattie mitocondriali note o sospette:

In pazienti con malattie mitocondriali note, come encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi ictus-simili (sindrome MELAS, *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*) e diabete e sordità a trasmissione materna (MIDD, *Maternal Inherited Diabetes and Deafness*), metformina non è raccomandata a causa del rischio di esacerbazione dell'acidosi lattica e di complicanze neurologiche che possono determinare un peggioramento della malattia.

In caso di segni e sintomi indicativi di sindrome MELAS o di MIDD dopo l'assunzione di metformina, il trattamento con metformina deve essere interrotto immediatamente e deve essere effettuata una valutazione diagnostica tempestiva.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> X

Avvertenze e precauzioni

Rischio di acidosi lattica

Al termine del sotto-paragrafo, aggiungere quanto segue:

Si rivolga immediatamente al medico per maggiori istruzioni se:

- **sa di avere una malattia genetica ereditaria che interessa i mitocondri (i componenti che producono energia all'interno delle cellule), come la sindrome MELAS (*Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*), encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi ictus-simili) o il diabete e sordità a trasmissione materna (MIDD, *Maternal Inherited Diabetes and Deafness*);**
- **manifesta uno qualsiasi di questi sintomi dopo avere iniziato a prendere metformina: convulsioni, diminuzione delle capacità cognitive, difficoltà nei movimenti corporei, sintomi che indicano un danno ai nervi (ad es. dolore o intorpidimento), emicrania e sordità.**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di dicembre 2024
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	27 gennaio 2025
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	27 marzo 2025