



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 February 2015
EMA/284334/2016
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: glibenclamide / metformin hydrochloride

Procedure no.: PSUSA/00002002/201506



Annex I

**Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the
Marketing Authorisation(s)**

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for glibenclamide / metformin hydrochloride, the scientific conclusions are as follows:

Published epidemiological data suggest that glibenclamide is associated with an increased risk of hypoglycaemia compared to other sulfonylureas of second generation. Age ≥ 65 years is a risk factor for hypoglycaemia in patients treated with sulfonylureas. These data justify warnings for the use of glibenclamide in patients ≥ 65 years, given the potential seriousness of hypoglycaemic reactions in the elderly population. As such the product information for the glibenclamide / metformin hydrochloride containing products should be updated accordingly to reflect this safety information.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing glibenclamide/metformin hydrochloride were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for glibenclamide / metformin hydrochloride the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) glibenclamide / metformin hydrochloride is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing glibenclamide / metformin hydrochloride are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

**Amendments to the product information of the nationally authorised
medicinal product(s)**

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

Section 4.2 "Posology and methods of administration"

"Patients aged 65 years and older: starting and maintenance doses of glibenclamide must be carefully adjusted to reduce the risk of hypoglycaemia. Treatment should be started with the lowest available dose and increased gradually if necessary (see section 4.4)."

- Section 4.4 "Special warnings and precaution for use"

"Elderly patients: Age 65 years and older has been identified as a risk factor for hypoglycemia in patients treated with sulfonylureas. Hypoglycemia can be difficult to recognize in the elderly. Starting and maintenance doses of glibenclamide must be carefully adjusted to reduce the risk of hypoglycaemia (see section 4.2)."

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

2. What you need to know before you are given <product name>

[...]

Warnings and precautions

"Patients aged 65 years and older are particularly sensitive to hypoglycemic action of glibenclamide and are therefore more at risk of hypoglycaemia. In the elderly, low blood sugar may be somewhat difficult to recognise. The initial dose and the maintenance dose of glibenclamide, must be set by your doctor carefully in order to avoid hypoglycemic reactions."

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	February CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	9 April 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	8 June 2016

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешенията за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за глибенкламид/метформинов хидрохлорид научните заключения са, както следва:

Публикуваните епидемиологични данни показват, че глибенкламид е свързан с повишен риск от хипогликемия в сравнение с други сулфонилурейни производни от второ поколение. Възрастта ≥ 65 години, се явява рисков фактор за развитие на хипогликемия при пациенти, лекувани със сулфонилурейни производни. Тези данни обосновават предупрежденията за употребата на глибенкламид при пациенти ≥ 65 години, като се има предвид потенциалната сериозност на реакциите на хипогликемия при популацията в старческа възраст. Затова продуктовата информацията на глибенкламид/метформинов хидрохлорид, съдържащите продукти трябва да се актуализира съответно, за да се отрази тази информация за безопасност.

Следователно, с оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информацията на лекарствени продукти, съдържащи глибенкламид/метформинов хидрохлорид са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за глибенкламид/метформинов хидрохлорид, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащи активните вещества глибенкламид/метформинов хидрохлорид, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, глибенкламид/метформинов хидрохлорид, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и)
продукт(и), разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- точка 4.2 "Дозировка и начин на приложение"

"Пациентите на възраст 65 и повече години: началната и поддържащата доза глибенкламид трябва внимателно да се коригира, за да се намали рискът от хипогликемия. Лечението трябва да започне с най-ниската възможна доза и постепенно да се увеличава, ако е необходимо (вж. точка 4.4). "

- точка 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба"

"Пациенти в старческа възраст: установено е че, възраст 65 и повече години се явява рисков фактор за развитие на хипогликемия при пациенти, лекувани със сулфонилурейни производни. Хипогликемията може да бъде трудно разпознаваема в старческа възраст. Началната и поддържащата доза глибенкламид трябва внимателно да се коригира, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точка 4.2)."

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е задраскан)

Листовка

Точка 2 "Какво трябва да знаете, преди да приемете [име на лекарствения продукт]"
[...]

Предупреждения и предпазни мерки

"Пациенти на възраст 65 и повече години са особено чувствителни към хипогликемичното действие на глибенкламид и следователно са изложени в по-голяма степен на риск от хипогликемия. Ниската кръвна захар може да бъде по-трудно разпознаваема при пациенти в старческа възраст. Началната доза и поддържащата доза глибенкламид трябва да бъде внимателно определена от Вашия лекар, за да се избегне хипогликемия."

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	Февруари заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	09 април 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	08 юни 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) glibenklamid/metformin hydrochloridu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Zveřejněná epidemiologická data naznačují, že glibenklamid ve srovnání s jinými deriváty sulfonylurey druhé generace souvisí se zvýšeným rizikem hypoglykemie. Věk ≥ 65 let je rizikový faktor pro rozvoj hypoglykemie u pacientů, kteří jsou léčeni deriváty sulfonylurey. Na základě těchto dat je vhodné přidat varování týkající se užívání glibenklamidu pacienty ≥ 65 let z důvodu potenciální závažnosti hypoglykemických reakcí u starších osob. Průvodní texty přípravků obsahujících glibenklamid/metformin hydrochlorid musí být upraveny tak, aby odrážely tuto bezpečnostní informaci.

Výbor PRAC, s ohledem na údaje v hodnocených zprávách o bezpečnosti (PSUR), se proto usnesl, že změny v průvodních textech přípravků obsahujících glibenklamid/metformin hydrochlorid jsou opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se glibenklamid/metformin hydrochloridu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivé látky glibenklamid/metformin hydrochlorid je neměnný pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem glibenklamid/metformin hydrochloridu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text **podtržený a tučným písmem**, odstraněný text ~~přeškrtnutý~~)

Bod 4.2 „Dávkování a způsob podání“

„Pacienti ve věku 65 let a starší: počáteční a udržovací dávky glibenklamidu musí být pečlivě upraveny tak, aby se snížilo riziko hypoglykemie. Léčba má být zahájena nejnižší dostupnou dávkou a, pokud je to zapotřebí, má být dávka postupně zvyšována (viz bod 4.4).“

- Bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“

„Starší pacienti: věk 65 let a více byl identifikován jako rizikový faktor pro hypoglykemii u pacientů, kteří jsou léčeni přípravky ze skupiny derivátů sulfonylurey. U starších pacientů může být obtížné rozpoznat hypoglykemii. Počáteční a udržovací dávky glibenklamidu musí být pečlivě upraveny tak, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.2).“

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text **podtržený a tučným písmem**, odstraněný text ~~přeškrtnutý~~)

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete [přípravek] užívat

[...]

Upozornění a opatření

„Pacienti ve věku 65 let a starší jsou zvláště citliví na hypoglykemický účinek glibenklamidu a proto je u nich zvýšené riziko hypoglykemie. U starších osob může být poněkud obtížné rozpoznat nízkou hladinu cukru v krvi. Počáteční dávka a udržovací dávka glibenklamidu musí být Vaším lékařem opatrně nastavena, aby se předešlo hypoglykemické reakci.“

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v únoru 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	9. dubna 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	8. června 2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for glibenclamid / metformin hydrochlorid er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Publicerede epidemiologiske data tyder på, at glibenclamid er forbundet med en øget risiko for hypoglykæmi sammenlignet med andre sulfonylurinstoffer af anden generation. Alder ≥ 65 er en risikofaktor for hypoglykæmi hos patienter behandlet med sulfonylurinstoffer. Disse data begrundes advarsler for brug af glibenclamid hos patienter ≥ 65 år, grundet den potentielle alvorlighed af hypoglykæmiske reaktioner hos den ældre befolkning. Derfor skal produktinformationen for produkter indeholdende glibenclamid/metformin hydrochlorid opdateres i overensstemmelse hermed for at afspejle denne sikkerhedsinformation.

Derfor, på baggrund af data præsenteret i anmeldte PSUR(s), mener PRAC, at ændringer til produktinformationen af medicinske produkter indeholdende glibenclamid/metformin hydrochlorid er berettiget.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for glibenclamid / metformin hydrochlorid er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det/de aktive stof/stoffer glibenclamid / metformin hydrochlorid, er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende glibenclamid / metformin hydrochlorid aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/-midler

<Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet
(ny tekst understreget og med fed skrift, sletted tekst ~~streges ud~~)>

Punkt 4.2 "Dosering og administration"

"Patienter i alderen 65 år og ældre: start -og vedligeholdelsesdoser af glibenclamid skal justeres forsigtigt for at reducere risikoen for hypoglykæmi. Behandlingen skal startes med den lavest mulige tilgængelige dosis og øges gradvist, om nødvendigt (se pkt. 4.4)."

- Punkt 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen"

"Ældre patienter: Alder 65 år og ældre er blevet identificeret som en risikofaktor for hypoglykæmi hos patienter behandlet med sulfonylurinstoffer. Hypoglykæmi kan være svært at genkende hos ældre. Start – og vedligeholdelsesdoser af glibenclamid skal justeres forsigtigt for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.2)."

<Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen
(ny tekst understreget og med fed skrift, sletted tekst ~~streges ud~~)>

2. Det skal du vide, før du begynder at tage <produktnavn>

[...]

Advarsler og forsigtighedsregler

"Patienter i alderen 65 og ældre er især følsomme for hypoglykæmisk virkning af glibenclamid og er derfor i højere risiko for hypoglykæmi. Hos ældre kan lavt blodsukker være svært at genkende. Startdosis og vedligeholdelsesdosis for glibenclamid skal bestemmes omhyggeligt af din læge for at undgå hypoglykæmiske reaktioner."

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	Februar CMDh-møde
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	09/04/2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	08/06/2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Glibenclamid/Metforminhydrochlorid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Die publizierten epidemiologischen Daten legen nahe, dass Glibenclamid, verglichen mit anderen Sulfonylharnstoffen der zweiten Generation, mit einem erhöhten Risiko für eine Hypoglykämie verbunden ist. Bei Patienten unter Behandlung mit Sulfonylharnstoffen stellt ein Alter ≥ 65 Jahre ein Risikofaktor für eine Hypoglykämie dar. Angesichts der potenziellen Schwere einer hypoglykämischen Reaktion bei älteren Menschen rechtfertigen diese Daten die Aufnahme eines Warnhinweises bezüglich der Anwendung von Glibenclamid bei Patienten ≥ 65 Jahre. Daher sollten die Produktinformationen von Glibenclamid/Metforminhydrochlorid enthaltenden Arzneimitteln entsprechend aktualisiert werden, um diese sicherheitsrelevante Information abzubilden.

Angesichts der in den begutachteten PSUR präsentierten Daten sieht der PRAC daher eine Anpassung der Produktinformationen von Arzneimitteln, die Glibenclamid/Metforminhydrochlorid enthalten, als gerechtfertigt an.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Glibenclamid/Metforminhydrochlorid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die die Wirkstoffe Glibenclamid/Metforminhydrochlorid enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden sollen. Sofern weitere Arzneimittel, die Glibenclamid/Metforminhydrochlorid enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

- Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“

„Patienten ab 65 Jahren: Die Initial- und Erhaltungsdosen von Glibenclamid müssen vorsichtig eingestellt werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren. Die Behandlung sollte mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen und schrittweise erhöht werden, falls erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).“

- Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

„Ältere Patienten: Bei Patienten unter Behandlung mit Sulfonylharnstoffen wurde ein Alter ab 65 Jahren als Risikofaktor für eine Hypoglykämie identifiziert. Es kann schwierig sein, eine Hypoglykämie bei älteren Menschen zu erkennen. Die Initial- und Erhaltungsdosen von Glibenclamid müssen vorsichtig eingestellt werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).“

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

2. „Was sollten Sie vor der Einnahme von {Name des Arzneimittels} beachten?“

[....]

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

„Patienten ab einem Alter von 65 Jahren reagieren besonders empfindlich auf die blutzuckersenkende Wirkung von Glibenclamid und sind stärker gefährdet, eine Unterzuckerung zu entwickeln. Es kann etwas schwierig sein, einen niedrigen Blutzucker bei älteren Menschen zu erkennen. Die Anfangs- und Erhaltungsdosis von Glibenclamid müssen durch Ihren Arzt vorsichtig bestimmt werden, um eine Unterzuckerung zu vermeiden.“

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Februar 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	09.04.2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	08.06.2016

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεσης Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για την γλιβενκλαμίδη/υδροχλωρική μετφορμίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Δημοσιευμένα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η γλιβενκλαμίδη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με άλλες σουλφονυλουρίες δεύτερης γενιάς. Η ηλικία ≥ 65 ετών είναι ένας παράγοντας κινδύνου για υπογλυκαιμία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σουλφονυλουρίες. Τα στοιχεία αυτά δικαιολογούν προειδοποιήσεις για τη χρήση της γλιβενκλαμίδης σε ασθενείς ≥ 65 ετών, δεδομένης της ενδεχόμενης σοβαρότητας των υπογλυκαιμικών αντιδράσεων στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Ως εκ τούτου οι πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν γλιβενκλαμίδη/υδροχλωρική μετφορμίνη θα πρέπει να επικαιροποιηθούν αναλόγως ώστε να αντανakλούν αυτές τις πληροφορίες για την ασφάλεια.

Ως εκ τούτου, ενόψει των στοιχείων που παρουσιάζονται στην αναθεωρημένη ΕΠΠΑ, η PRAC θεώρησε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν γλιβενκλαμίδη/υδροχλωρική μετφορμίνη ήταν δικαιολογημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την γλιβενκλαμίδη/υδροχλωρική μετφορμίνη, η CMDPh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ντων) που περιέχει (-ουν) τις δραστικές ουσίες γλιβενκλαμίδη/υδροχλωρική μετφορμίνη είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν γλιβενκλαμίδη/υδροχλωρική μετφορμίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο
φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

Παράγραφο 4.2 "Δοσολογία και τρόποι χορήγησης"

Ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω: οι δόσεις έναρξης και συντήρησης της γλιβενκλαμίδης πρέπει να ρυθμίζονται προσεκτικά για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με τη χαμηλότερη διαθέσιμη δόση και να αυξάνεται σταδιακά, αν είναι απαραίτητο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παράγραφο 4.2 "Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση"

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Ηλικία 65 ετών και άνω έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για υπογλυκαιμία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σουλφονουλινίδες. Η υπογλυκαιμία μπορεί να είναι δύσκολο να αναγνωριστεί στους ηλικιωμένους. Οι δόσεις έναρξης και συντήρησης της γλιβενκλαμίδης πρέπει να ρυθμίζονται προσεκτικά για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το <όνομα προϊόντος>

[...]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

«Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην υπογλυκαιμική δράση της γλιβενκλαμίδης και είναι ως εκ τούτου, σε μεγαλύτερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Στους ηλικιωμένους, τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα μπορεί να είναι κάπως δύσκολο να αναγνωριστούν. Η αρχική δόση και η δόση συντήρησης της γλιβενκλαμίδης, πρέπει να ρυθμιστούν από το γιατρό σας προσεκτικά ώστε να αποφευχθούν υπογλυκαιμικές αντιδράσεις.»

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Φεβρουάριο
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	09 Απριλίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	08 Ιουνίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPs) para glibenclamida / hidrocloreto de metformina, las conclusiones científicas son las siguientes:

Los datos epidemiológicos publicados sugieren que glibenclamida se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemia en comparación con otras sulfonilureas de segunda generación. Edad ≥ 65 años es un factor de riesgo de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas. Estos datos justifican las advertencias para el uso de glibenclamida en pacientes ≥ 65 años, dada la potencial gravedad de las reacciones hipoglucémicas en la población de edad avanzada. Por tanto, la información de producto para medicamentos que contengan glibenclamida / hidrocloreto de metformina se debe actualizar en consecuencia para reflejar esta información de seguridad.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos presentados en los IPS(s) revisados, el PRAC considera que los cambios en la información de los medicamentos que contengan glibenclamida/hidrocloreto de metformina estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para glibenclamida / hidrocloreto de metformina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) glibenclamida / hidrocloreto de metformina es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh recomienda que se modifiquen las condiciones de la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen glibenclamida / hidrocloreto de metformina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

<Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (texto nuevo subrayado y negrita, texto eliminado ~~tachado~~)>

Sección 4.2 “Posología y forma de administración”

"Pacientes de 65 años de edad o mayores: las dosis de inicio y de mantenimiento de glibenclamida se deben ajustar cuidadosamente para reducir el riesgo de hipoglucemia. Se debe iniciar el tratamiento con la dosis más baja disponible y aumentar gradualmente si es necesario (ver sección 4.4)."

Sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”

"Pacientes de edad avanzada: la edad de 65 años o mayores se ha identificado como un factor de riesgo de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en pacientes de edad avanzada. La dosis inicial y la dosis de mantenimiento de glibenclamida deben ser cuidadosamente ajustadas para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.2)."

<Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto (introducir texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~)>

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar <nombre del medicamento>

[...]

Advertencias y precauciones

"Los pacientes de 65 años de edad o mayores son particularmente sensibles a la acción hipoglucemiante de la glibenclamida y por lo tanto tienen un mayor riesgo de sufrir hipoglucemia. En los pacientes de edad avanzada, el azúcar bajo en sangre puede ser algo difícil de reconocer. La dosis inicial y la dosis de mantenimiento de glibenclamida, se deben establecer por el médico cuidadosamente para evitar reacciones hipoglucémicas."

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en febrero
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	09/04/2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	08/06/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet glibenklamiidi/metformiinvesinikkloriidi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Avaldatud epidemioloogilised andmed viitavad, et glibenklamiid on seotud suurenenud hüpoglükeemiariskiga, võrreldes teiste teise põlvkonna sulfonüüluureatega. Vanus ≥ 65 aastat on hüpoglükeemia riskitegur sulfonüüluureatega ravitavatel patsientidel. Need andmed õigustavad hoiatust ≥ 65 -aastaste patsientide ravi kohta glibenklamiidiga, arvestades hüpoglükeemiliste reaktsioonide võimalikku tõsidust eakate vanuserühmas. Niisiis tuleb glibenklamiidi/metformiinvesinikkloriidi sisaldavate ravimite ravimiteavet uuendada, et kajastada seda ohutusteavet.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise soovitusel alused

Glibenklamiidi/metformiinvesinikkloriidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainena glibenklamiidi/metformiinvesinikkloriidi sisaldavate ravimite kasu/riski suhe ei ole muutunud, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele glibenklamiidi/metformiinvesinikkloriidi sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp teha vastavad muudatused ka nende ravimite müügilubades.

II lisa

Muutused riikliku müügiloaga ravimpreparaatide ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte vastavates lõikudes
(uus tekst on allajoonitud ja jämedas kirjas, kustutatud tekst on ~~läbijooneitud~~)

Lõik 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“

„Patsiendid vanuses 65 aastat ja vanemad: glibenklamiidi alustus- ja säilitusannuseid peab hüpoglükeemiariski vähendamiseks hoolikalt kohandama. Ravi peab alustama väikseima võimaliku annusega, suurendades seda järk-järgult vastavalt vajadusele (vt lõik 4.4).“

Lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“

„Eakad patsiendid.

Vanus 65 aastat ja üle selle on hüpoglükeemia kindlakstehtud riskifaktor sulfonüüluureatega ravitavatel patsientidel. Eakatel võib hüpoglükeemia äratundmine olla raskendatud. Glibenklamiidi alustus- ja säilitusannust peab hüpoglükeemiariski vähendamiseks hoolikalt kohandama (vt lõik 4.2).“

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe vastavates lõikudes

(uus tekst on allajoonitud ja jämedas kirjas, kustutatud tekst on ~~läbijooneitud~~)

Lõik 2 „Mida on vaja teada enne [ravim] võtmist“

[...]

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

„Patsiendid vanuses 65 aastat ja üle selle on eriti tundlikud glibenklamiidi veresuhkrut langetava toime suhtes ning neil on suurem risk hüpoglükeemia tekkeks. Hüpoglükeemiat võib eakatel olla mõnevõrra raskem ära tunda. Arst peab hoolikalt määrama glibenklamiidi alustus- ja säilitusannuse, et vältida hüpoglükeemilisi reaktsioone.“

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi koosolek veebruaris 2016
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	9. aprill 2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	8. juuni 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt glibenklamidia/metformiinihydrokloridia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Julkaistut epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että glibenklamidin käyttöön liittyy suurentunut hypoglykemian riski verrattuna toisen sukupolven muihin sulfonyyliureoihin. Sulfonyyliurealääkkeillä hoidettavilla potilailla vähintään 65 vuoden ikä on hypoglykemian riskitekijä. Näiden tietojen pohjalta on perusteltua varoittaa glibenklamidin käytöstä vähintään 65-vuotiaille potilaille, koska iäkkäillä potilailla hypoglykeemiset reaktiot saattavat olla vakavia. Siksi glibenklamidia/metformiinihydrokloridia sisältävien valmisteiden tuotetiedot on päivitettävä vastaamaan tätä turvallisuutta koskevaa tietoa.

Näin ollen PRAC katsoi, että tarkastelluissa määräaikaissa turvallisuusraporteissa esitetyn tiedon perusteella muutokset glibenklamidia/metformiinihydrokloridia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin olivat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

Glibenklamidia/metformiinihydrokloridia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että glibenklamidia/metformiinihydrokloridia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on suotuisa, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin glibenklamidia/metformiinihydrokloridia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yli~~)

- Kohta 4.2 "Annostus ja antotapa"

"Vähintään 65-vuotiaat potilaat: Hypoglykemiariskin pienentämiseksi glibenklamidin aloitus- ja ylläpitoannoksia täytyy muuttaa varoen. Hoito on aloitettavat pienimmällä saatavilla olevalla annoksella ja annosta on tarvittaessa suurennettava vähitellen (ks. kohta 4.4)."

- Kohta 4.4 "Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet"

"Iäkkäät potilaat: Sulfonyyliurealääkkeitä käyttävillä potilailla vähintään 65 vuoden ikä on tunnistettu hypoglykemian riskitekijäksi. Hypoglykemian tunnistaminen iäkkäillä saattaa olla vaikeaa. Hypoglykemiariskin pienentämiseksi aloitus- ja ylläpitoannoksia täytyy muuttaa varoen (ks. kohta 4.2)."

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yli~~)

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan <valmisteen nimi>-valmistetta

[...]

Varoitukset ja varotoimet

"Vähintään 65-vuotiaat potilaat ovat erityisen herkkiä glibenklamidin hypoglykeemiselle vaikutukselle ja sen vuoksi hypoglykemian riski on heidän kohdallaan suurentunut. Matalan verensokerin tunnistaminen iäkkäillä potilailla saattaa olla vähän vaikeaa. Hypoglykeemisten reaktioiden välttämiseksi lääkärin täytyy määrittää glibenklamidin aloitus- ja ylläpitoannos huolellisesti."

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous helmikuu
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	9.4.2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	8.6.2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSURs concernant glibenclamide / chlorhydrate de metformine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Les données épidémiologiques publiées suggèrent que le glibenclamide est associé à un risque accru d'hypoglycémie par rapport aux autres sulfonyles de deuxième génération. L'âge ≥ 65 ans est un facteur de risque d'hypoglycémie chez les patients traités avec des sulfonyles. Ces données justifient des mises en garde pour l'utilisation du glibenclamide chez les patients ≥ 65 ans, compte tenu de la gravité potentielle des réactions hypoglycémiques dans la population âgée. En tant que tel, les informations produites des produits contenant glibenclamide / chlorhydrate de metformine doivent être mises à jour en conséquence pour tenir compte de cette information sur la sécurité.

Par conséquent, compte tenu des données présentées dans le(s) PSUR(s) examiné(s), le PRAC considère que les modifications des informations produites des médicaments contenant du glibenclamide / chlorhydrate de metformine étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au glibenclamide / chlorhydrate de metformine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant le(s) substance(s) active(s) glibenclamide / chlorhydrate de metformine est inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSURs, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant le glibenclamide / chlorhydrate de metformine sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicaments autorisés au
niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit
(le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est ~~barré~~)

- Rubrique 4.2 “Posologie et mode d’administration”

“Sujet âgé de 65 ans et plus : la posologie initiale et les doses d’entretien du glibenclamide doivent être prudemment adaptées pour diminuer le risque d’hypoglycémie. Le traitement doit débuter avec la plus petite dose disponible et augmenter progressivement si nécessaire (voir rubrique 4.4).”

- Rubrique 4.4 “Mises en garde spéciales et précautions d’utilisation”

“Patients âgés : l’âge $\geq$ 65 ans a été identifié comme un facteur de risque d’hypoglycémie chez les patients traités par sulfonylurées. L’hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez le patient âgé. La posologie initiale et les doses d’entretien du glibenclamide doivent être prudemment adaptées pour diminuer le risque d’hypoglycémie (voir rubrique 4.2).”

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est ~~barré~~)

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre « Produit » ?

[...]

Mise en garde et précautions d’emploi

“Les patients âgés de 65 ans et plus sont particulièrement sensibles à l’action hypoglycémiant du glibenclamide et sont, par conséquent, plus exposés au risque d’hypoglycémies. Chez les patients âgés, un faible taux de glucose peut être quelque peu difficile à reconnaître. La dose initiale et de maintenance du glibenclamide, doivent être déterminées attentivement par votre médecin pour éviter toute réaction hypoglycémique. ”

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Février Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	09/04/2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	08/06/2016

Dodatak I

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za glibenklamid/metforminklorid, znanstveni zaključci su sljedeći:

Objavljeni epidemiološki podaci ukazuju da je glibenklamid povezan s povećanim rizikom od hipoglikemije u usporedbi s ostalim sulfonilurejama druge generacije. Dob od 65 ili više godina faktor je rizika za hipoglikemiju u bolesnika koji se liječe sulfonilurejama. Navedeni podaci opravdavaju upozorenja za primjenu glibenklamida u bolesnika u dobi od 65 ili više godina, s obzirom na mogućnost ozbiljnih hipoglikemijskih reakcija u starijoj populaciji. Sukladno tome, potrebno je ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže glibenklamid/metforminklorid kako bi se navela ova sigurnosna informacija.

Stoga, s obzirom na prikazane podatke u pregledanim izvješćima o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi), PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže glibenklamid/metforminklorid opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za glibenklamid/metforminklorid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari glibenklamid/metforminklorid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže glibenklamid/metforminklorid.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka / lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst podcrtan i podebljan, izbrisani tekst ~~preertan~~)

- Dio 4.2 „Doziranje i način primjene“

„Bolesnici u dobi od 65 godina i stariji: početna doza i doza održavanja glibenklamida moraju se pažljivo prilagoditi kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Liječenje je potrebno započeti s najmanjom dostupnom dozom i postupno je povećavati ako je potrebno (vidjeti dio 4.4).“

- Dio 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“

„Stariji bolesnici: dob od 65 i više godina identificirana je kao faktor rizika za hipoglikemiju u bolesnika liječenih sulfonilurejama. Hipoglikemiju može biti teško prepoznati u starijih bolesnika. Početna doza i doza održavanja glibenklamida moraju se pažljivo prilagoditi kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.2).“

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst podcrtan i podebljan, izbrisani tekst ~~preertan~~)

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <ime lijeka>

[...]

Upozorenja i mjere opreza

„Bolesnici u dobi od 65 godina i stariji osobito su osjetljivi na hipoglikemijsko djelovanje glibenklamida i stoga više izloženi riziku od hipoglikemije. U starijih osoba može biti donekle teško prepoznati niske razine šećera u krvi. Vaš liječnik mora pažljivo odrediti početnu dozu i dozu održavanja glibenklamida kako bi se izbjegle hipoglikemijske reakcije.“

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u veljači
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	9. travnja 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	8. lipnja 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) a glibenklamid / metformin hidroklorid-ra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Szakirodalomban publikált epidemiológiai adatok alapján a glibenklamid-kezelés a hypoglikémia fokozott kockázatával jár egyéb második generációs szulfonilurea kezeléshez képest.

A 65 éves vagy annál idősebb életkor hypoglikémiára hajlamosító rizikófaktor a szulfonilureával kezelt betegeknél. Ezen adatok alapján indokolt a súlyos hipoglikémiás reakciók fellépésének lehetőségére való figyelmeztetés az idősödő populációba tartozó 65 éves vagy annál idősebb betegeknél. A fentiek alapján a glibenklamid / metformin hidroklorid-ot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait e biztonságossági adatoknak megfelelően módosítani kell.

Az értékelt időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)ben (PSUR) rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC indokoltnak tartja módosítások végrehajtását a glibenklamid / metformin hidroklorid-ot tartalmazó készítmények kísérőirataiban.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás

A glibenklamid / metformin hidroklorid-ra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a glibenklamid / metformin hidroklorid hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, glibenklamid / metformin hidroklorid-ot tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

4.2 pont “ Adagolás és alkalmazás”

„65 éves vagy annál idősebb betegek: a glibenklamid kezdő és fenntartó adagjának beállításánál óvatosan kell eljárni a hipoglikémia kockázatának csökkentése érdekében. A kezelést a legalacsonyabb rendelkezésre álló adaggal kell kezdeni és a dózist – amennyiben szükséges - fokozatosan emelni (lásd 4.4 pont).”

- 4.4 pont “ Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések”

„Idősek: a 65 éves vagy annál idősebb életkor hipoglikémiára hajlamosító rizikófaktort jelent szulfonilurea kezelésben részesülő betegeknél. A hipoglikémia felismerése nehezebb lehet idős betegeknél. A glibenklamid kezdő és fenntartó adagjának beállításánál óvatosan kell eljárni a hipoglikémia kockázatának csökkentése érdekében. (lásd 4.2 pont).”

A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

2. Tudnivalók a glibenklamid / metformin hidroklorid alkalmazása előtt

[...]

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A 65 éves vagy annál idősebb betegek különösen érzékenyek a glibenklamid vércukorszint csökkentő hatására és ezért nagyobb náluk a hipoglikémia (alacsony vércukorszint) kockázata. Idős betegeknél az alacsony vércukorszint felismerése nehezebb lehet. A glibenklamid kezdő és fenntartó adagját fokozott orvosi ellenőrzés mellett kell beállítani a hipoglikémia (alacsony vércukorszint) elkerülése érdekében.

III melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	Decemberi CHMd ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. április 9.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. június 8.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir glibenclamid/metformin hýdróklóríð eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Birtar niðurstöður faraldsfræðirannsóknna benda til að glibenclamid tengist aukinni hættu á of lágu blóðsykri miðað við önnur annarrar kynslóðar súlfónýlúrealyf. Aldur ≥ 65 ár er áhættuþáttur af mikill blóðsykurlækkunar hjá sjúklingum sem fá meðferð með súlfónýlúrealyfjum. Þessar niðurstöður réttlæta varnaðarorð við notkun glibenclamids hjá sjúklingum ≥ 65 ára þegar gengið er út frá alvarleika af lágs blóðsykurs hjá öldruðum. Þannig að uppfæra á lyfjaupplýsingar fyrir lyf sem innihalda glibenclamid/metformin hýdróklóríð í samræmi við þessar öryggisupplýsingar.

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga í PSUR telur PRAC því að breytingar á samantekt á eiginleikum lyfja sem innihalda glibenclamid/metformin hýdróklóríð séu réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir glibenclamid/metformin hýdróklóríð telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið/efnin glibenclamid/metformin hýdróklóríð, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda glibenclamid/metformin hýdróklóríð og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)>

kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

„Sjúklingar 65 ára og eldri: Upphafs- og viðhaldsskammta glibenclamids þarf að aðlagva vandlega til að draga úr hættu á of lágum blóðsykri. Meðferðina á að byrja með minnsta mögulega skammti og auka smám saman ef nauðsyn krefur (sjá kafla 4.4).“

- Kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

„Aldraðir sjúklingar: Aldur 65 ára og hærri hefur verið skilgreindur sem áhættubáttur of lágs blóðsykurs hjá sjúklingum sem fá meðferð með súlfónýlúrealýfjum. Erfitt getur verið að bera kennsl á of lágan blóðsykur hjá öldruðum. Upphafs- og viðhaldsskammta glibenclamids þarf að aðlagva vandlega til að draga úr hættu á of lágum blóðsykri (sjá kafla 4.2).“

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)>

2. Áður en byrjað er að nota <product name>

[...]

Varnaðarorð og varúðarreglur

„Einkum eru sjúklingar 65 ára og eldri næmir fyrir blóðsykurlækkandi áhrifum glibenclamids og eru því í aukinni hættu á að blóðsykur verði of lágur. Nokkuð erfitt getur verið að bera kennsl á lágan blóðsykur hjá öldruðum. Læknirinn á að stilla upphafs- og viðhaldsskammt glibenclamids vandlega til að koma í veg fyrir viðbrögð vegna blóðsykurlækkunar.“

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Febrúarfundur CMDh
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	9. apríl 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	8. júní 2016

Allegato I

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

Conclusioni scientifiche

Sulla base del Rapporto di valutazione del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) per gli PSURs (Periodic Safety Update Report) relativi a glibenclamide/metformina idrocloridrato, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

I dati epidemiologici pubblicati suggeriscono che glibenclamide è associata ad aumentato rischio di ipoglicemia rispetto ad altre sulfaniluree di seconda generazione. Un'età uguale o superiore a 65 anni è considerata un fattore di rischio per l'ipoglicemia in pazienti trattati con sulfaniluree. Questi dati giustificano le avvertenze per l'uso della glibenclamide in pazienti con età pari o superiore a 65 anni, vista la potenziale gravità delle reazioni ipoglicemiche nella popolazione anziana. Le informazioni sui prodotti contenenti glibenclamide/metformina idrocloridrato devono essere aggiornati di conseguenza per includere queste informazioni di sicurezza.

Pertanto, a fronte dei dati presentati negli PSURs esaminati, il PRAC ha ritenuto giustificabili le modifiche alle informazioni sui prodotti medicinali contenenti glibenclamide/metformina idrocloridrato.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche elaborate dal PRAC.

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

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative a glibenclamide/metformina idrocloridrato, il CMDh è del parere che il rapporto rischio/beneficio del/i prodotto/i medicinale/i contenente/i il/i principio/i attivo/i glibenclamide/metformina idrocloridrato è invariato, soggetto alle modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh conclude che la/e autorizzazione/i all'immissione in commercio dei prodotti oggetti di questa singola valutazione PSUR debba/no essere modificata/e. Nella misura in cui altri prodotti medicinali contenenti glibenclamide/metformina idrocloridrato siano attualmente autorizzati nell'UE o siano soggetti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che tali autorizzazioni all'immissione in commercio vengano modificate di conseguenza.

Allegato II

Emendamenti alle informazioni sul/i prodotto/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Emendamenti da includere nelle sezioni pertinenti del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione”

“Pazienti con età pari o superiore a 65 anni: le dosi iniziali e di mantenimento di glibenclamide devono essere attentamente aggiustate per ridurre il rischio di ipoglicemia. Il trattamento deve iniziare con la dose disponibile più bassa e se necessario aumentarla gradualmente (vedere paragrafo 4.4).”

- Paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d'impegno”

“Pazienti anziani: un'età pari o superiore a 65 anni è stata identificata come un fattore di rischio per l'ipoglicemia in pazienti trattati con sulfaniluree. L'ipoglicemia può essere difficile da riconoscere nell'anziano. Le dosi iniziali e di mantenimento di glibenclamide devono essere attentamente aggiustate per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.2).”

Emendamenti da includere nelle sezioni pertinenti del Foglio illustrativo (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

2. Cosa deve sapere prima di prendere Suguan M

[...]

Avvertenze e precauzioni

“Pazienti con età pari o superiore ai 65 anni sono particolarmente sensibili all'azione ipoglicemica della glibenclamide e sono di conseguenza più a rischio di ipoglicemia. Nell'anziano bassi livelli di glicemia possono essere in qualche modo difficili da riconoscere. La dose iniziale di glibenclamide e quella di mantenimento devono essere stabilite attentamente dal medico curante per evitare reazioni ipoglicemiche.”

Allegato III

Tempistiche per l'inserimento della presente posizione

Tempistiche per l'inserimento dell'accordo

Adozione dell'accordo del CMDh:	Meeting del CMDh di Febbraio 2016
Trasmissione alle Autorità nazionali competenti delle traduzioni degli allegati all'accordo:	9 Aprile 2016
Implementazione dell'accordo da parte degli Stati membri (presentazione della modifica da parte del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	8 Giugno 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto glibenklamido ir metformino hidrochlorido periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Paskelbti epidemiologiniai duomenys rodo, kad glibenklamidas, palyginti su kitais antrosios kartos sulfonilkarbamidais, yra susijęs su didesne hipoglikemijos pasireiškimo rizika. ≥ 65 metų amžius yra sulfonilkarbamidais gydomų pacientų hipoglikemijos pasireiškimo rizikos veiksnys. Šie duomenys pagrindžia įspėjimus, susijusius su glibenklamido vartojimu ≥ 65 metų pacientams, atsižvelgiant į galimą hipoglikeminių reakcijų sunkumą senyvų žmonių populiacijoje. Dėl šios priežasties turi būti atnaujinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra glibenklamido ir metformino hidrochlorido, informaciniai dokumentai, atitinkamai įtraukiant šią saugumo informaciją.

Atsižvelgdamas į įvertinto *PASP* duomenis, *PRAC* mano, kad reikia pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra glibenklamido ir metformino hidrochlorido, informacinius dokumentus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl glibenklamido ir metformino hidrochlorido, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) glibenklamido ir metformino hidrochlorido, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra glibenklamido ir metformino hidrochlorido, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių
dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius
(naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

4.2 skyrius „Dozavimas ir vartojimo metodas“

„65 metų ir vyresni pacientai: pradinė ir palaikomoji glibenklamido dozė turi būti atidžiai koreguojama, siekiant sumažinti hipoglikemijos pasireiškimo riziką. Gydymą būtina pradėti mažiausia įmanoma doze ir, jeigu reikia, ją palaipsniui didinti (žr. 4.4 skyrių).“

- 4.4 skyrius „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės ”

„Senyviems pacientams: 65 metai ir vyresnis amžius yra identifikuotas hipoglikemijos pasireiškimo rizikos veiksnys sulfonilkarbamidais gydomiems pacientams. Senyviems žmonėms hipoglikemiją atpažinti gali būti sunku. Siekiant sumažinti hipoglikemijos pasireiškimo riziką, pradinė ir palaikomoji glibenklamido dozė turi būti atidžiai koreguojama (žr. 4.2 skyrių).“

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius
(naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

2. Kas žinotina prieš vartojant <vaistinio preparato pavadinimas>

[...]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

„65 metų ir vyresni pacientai yra ypač jautrūs hipoglikemiją sukeliančiam glibenklamido poveikiui, todėl jiems hipoglikemijos pasireiškimo rizika yra didesnė. Senyviems žmonėms pasireiškusį cukraus kiekio kraujyje sumažėjimą gali būti sunku atpažinti. Kad būtų išvengta hipoglikeminių reakcijų, gydytojas turi atidžiai parinkti pradinę ir palaikomąją glibenklamido dozę.“

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	Vasario mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. balandžio 09 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. birželio 08 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par glibenklamīda/metformīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), PRAC zinātniskie secinājumi ir šādi.

Publicētie epidemioloģiskie dati liecina, ka glibenklamīds ir saistīts ar palielinātu hipoglikēmijas risku, salīdzinot ar citiem otrās paaudzes sulfonilurīnvielas atvasinājumiem. Ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem ārstētiem pacientiem hipoglikēmijas riska faktors ir ≥ 65 gadu vecums. Šie dati pamato brīdinājumus par glibenklamīda lietošanu pacientiem, kuru vecums ir ≥ 65 gadi, ņemot vērā hipoglikēmijas reakciju iespējamo būtiskumu gados vecāku cilvēku populācijā. Ņemot to vērā, jāatjaunina glibenklamīdu/metformīnu saturošu zāļu informācija, lai tajā būtu atspoguļota šī informācija par drošumu. Tāpēc attiecībā uz pārskatītajā(-os) PADZ iekļautiem datiem PRAC uzskatīja, ka ir pamatotas izmaiņas glibenklamīdu/metformīnu saturošu zāļu informācijā.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par glibenklamīdu/metformīna hidrohlorīdu, CMDh uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvās vielas glibenklamīdu/metformīna hidrohlorīdu, nemainās, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur glibenklamīdu/metformīna hidrohlorīdu vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un izcelts, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~)

4.2. apakšpunkts “Devas un lietošanas veids”

“Pacienti no 65 gadu vecuma: glibenklamīda sākumdeva un uzturošā deva rūpīgi jāpielāgo, lai mazinātu hipoglikēmijas risku. Ārstēšana jāsāk ar mazāko pieejamo devu un, ja nepieciešams, šī deva pakāpeniski jāpalielina (skatīt 4.4. apakšpunktu).”

- 4.4. apakšpunkts “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”

“Gados vecāki pacienti: noskaidrots, ka vecums, sākot ar 65 gadiem, ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem ārstētiem pacientiem ir hipoglikēmijas riska faktors. Gados vecākiem cilvēkiem hipoglikēmija var būt grūti atpazīstama. Glibenklamīda sākumdeva un uzturošā deva rūpīgi jāpielāgo, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. apakšpunktu).”

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos (jaunais teksts ir pasvītrots un izcelts, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~)

2. Kas Jums jāzina pirms <Zāļu nosaukums> lietošanas

[...]

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

“Pacienti no 65 gadu vecuma ir īpaši jutīgi pret glibenklamīda hipoglikēmisko iedarbību, tāpēc viņiem ir lielāks hipoglikēmijas risks. Gados vecākiem cilvēkiem var būt samērā grūti atpazīt zemu cukura līmeni asinīs. Ārstam rūpīgi jānosaka glibenklamīda sākumdeva un uzturošā deva, lai izvairītos no hipoglikēmijas reakcijām.”

III pielikums

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	<i>CMDh</i> februāra sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 9. aprīlis
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 8. jūnijs

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal glibenclimide / metformin hydrochloride, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Dejta epidemoloġika ppubblikata tissuggerixxi li glibenclimide huwa assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' ipoglicemija meta mqabbel ma' sulphonylureas oħra tat-tieni generazzjoni. L-età ≥ 65 sena hija fattur ta' riskju għall-ipoglicemija f'pazjenti ttrattati bis-sulphonylureas. Din id-dejta tiġġustifika t-twissijiet għall-użu ta' glibenclamide f'pazjenti ≥ 65 sena, minhabba l-possibbiltà ta' reazzjonijiet serji ta' ipoglicemija fil-popolazzjoni anzjana. Minhabba f'hekk, l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom glibenclamide / metformin hydrochloride għandha tiġi aġġornata kif suppost sabiex tirrifletti din l-informazzjoni ta' sigurtà.

Għalhekk, skont id-dejta ppreżentata fil-PSUR(s) irriveduti, il-PRAC ikkonsidra li l-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom glibenclamide / metformin hydrochloride kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal glibenclamide / metformin hydrochloride s-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) glibenclamide / metformin hydrochloride ma nbidilx soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom glibenclamide / metformin hydrochloride huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzati fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)>

- Sezzjoni 4.5 "Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata"

"Pazienti b'etajiet ta' 65 sena u iżjed id-dożi tal-bidu u ta' manteniment ta' glibenclimide iridu jiġu aġġustati b'attenzjoni sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija. It-trattament għandu jinbeda bl-ingas doża disponibbli u tiżdied b'mod gradwali jekk ikun hemm il-bżonn (ara sezzjoni 4.4)."

- Sezzjoni 4.4 "Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu"

"Pazienti anzjani: L-età ta' 65 sena u iżjed qiet identifikata bħala fattur ta' riskju għall-ipoglicemija f'pazienti ttrattati bis-sulphonylureas. L-ipoglicemija tista' tkun diffiċli biex tagħrafha fl-anzjani. Id-dożi tal-bidu u ta' manteniment ta' glibenclimide iridu jiġu aġġustati b'attenzjoni sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.2)."

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata [Prodott]

[...]

Twissijiet u prekawzjonijiet

"Pazienti b'etajiet ta' 65 sena u iżjed huma partikolarment sensittivi għall-azzjoni ipoglicemika ta' glibenclimide u għalhekk huma f'izjed riskju ta' ipoglicemija. Fl-anzjani, jista' jkun xi ftit diffiċli biex tinduna li hemm livell baxx ta' zokkor fid-demm. Id-doża inizjali u d-doża ta' manteniment ta' glibenclimide iridu jiġu stabbiliti b'attenzjoni mit-tabib tiegħek sabiex jiġu evitati reazzjonijiet ipoglicemiċi."

Anness III

Kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Frar
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	9 April 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	8 Ġunju 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobedoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor glibenclamide / metforminehydrochloride, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gepubliceerde epidemiologische gegevens suggereren dat glibenclamide in verband gebracht wordt met een toenemend risico op hypoglykemie, vergeleken met andere sulfonylurea van de tweede generatie. De leeftijd van 65 jaar en ouder is een risicofactor voor hypoglykemie in patiënten die behandeld worden met sulfonylurea. Deze gegevens rechtvaardigen waarschuwingen voor het gebruik van glibenclamide in patiënten van 65 jaar en ouder, gezien de mogelijke ernst van hypoglykemische reacties in ouderen. Daarom dient de productinformatie voor glibenclamide / metforminehydrochloridebevattende producten aangepast te worden met deze veiligheidsinformatie.

Daarom is, in het licht van de beschikbare gegevens uit de beoordeelde PSUR('s), het PRAC van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die glibenclamide / metforminehydrochloride bevatten, gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor glibenclamide / metforminehydrochloride is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) glibenclamide / metforminehydrochloride bevat(ten) onveranderd is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die glibenclamide / metforminehydrochloride bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

<Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)>

Rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”

“Patiënten van 65 jaar en ouder: de start- en onderhoudsdosering van glibenclamide dient voorzichtig aangepast te worden om het risico op hypoglykemie te verminderen. De behandeling dient met de laagst beschikbare dosis gestart te worden en indien nodig geleidelijk verhoogd te worden (zie rubriek 4.4).”

Rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”

“Ouderen: De leeftijd van 65 jaar en ouder is aangemerkt als een risicofactor voor hypoglykemie in patiënten die behandeld worden met sulfonylurea. Hypoglykemie kan moeilijk te herkennen zijn bij ouderen. De start- en onderhoudsdosering van glibenclamide dient voorzichtig aangepast te worden om het risico op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.2).”

< Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)>

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

[...]

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

“Patiënten van 65 jaar en ouder zijn vooral gevoelig voor de hypoglykemische werking van glibenclamide en lopen daardoor meer risico op hypoglykemie. Bij ouderen kan een lage bloedsuikerspiegel moeilijk te herkennen zijn. De startdosering en de onderhoudsdosering van glibenclamide dient zorgvuldig door uw arts ingesteld te worden, om hypoglykemische reacties te voorkomen.”

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	Februari 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	09/04/2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	08/06/2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de/den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for glibenklamid/metformin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

De publiserte epidemiologiske data antyder at glibenklamid er assosiert med en økt risiko for hypoglykemi sammenlignet med andre andregenerasjons sulfonureapreparater. Disse data støtter advarsler mot bruk av glibenklamid hos pasienter ≥ 65 år, gitt den potensielle alvorlighetsgrad av hypoglykemiske reaksjoner i den eldre populasjon. Som sådan skal produktinformasjonen til legemidler med glibenklamid/metforminhydroklorid oppdateres i tråd med denne sikkerhetsinformasjonen.

PRAC mener derfor, sett i lys av data presentert i de gjennomgåtte PSUR-ene, at produktinformasjonen til legemidler som inneholder glibenklamid/metforminhydroklorid skal oppdateres.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for glibenklamid/metforminhydroklorid mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet/virkestoffene glibenklamid/metforminhydroklorid er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder glibenklamid/metforminhydroklorid er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

<Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)>

Punkt 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

«Pasienter $\geq$ 65 år: Startdosen og vedlikeholdsdosen av glibenklamid skal tilpasses nøye for å unngå risikoen for hypoglykemi. Behandling startes med laveste tilgjengelige dose og økes gradvis dersom nødvendig (se pkt. 4.4).»

Punkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

«Eldre pasienter: Alder $\geq$ 65 år har blitt indentifisert som en risikofaktor for hypoglykemi hos pasienter behandlet med sulfonylureapreparater. Hypoglykemi kan være vanskelig å oppdage hos eldre. Startdosen og vedlikeholdsdosen av glibenklamid skal tilpasses nøye for å unngå risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.2).»

<Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)>

2. Hva du må vite før du bruker Amaryl
[...]

Advarsler og forsiktighetsregler

«Pasienter fra 65 år og eldre er særlig følsomme for den blodsukkersenkende effekten av glibenklamid og har derfor økt risiko for hypoglykemi. Hos eldre kan det være vanskelig å gjenkjenne lavt blodsukker. Startdosen og vedlikeholdsdosen av glibenklamid må derfor tilpasses nøye av legen din for å unngå hypoglykemiske reaksjoner.»

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Februar CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	09/04/2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	08/06/2016

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie
do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając sprawozdanie oceniające PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących glibenklamidu z chlorowodorkiem metforminy, wyciągnięto następujące wnioski naukowe:

Opublikowane dane epidemiologiczne wskazują na to, że stosowanie glibenklamidu wiąże się z większym ryzykiem hipoglikemii niż stosowanie innych pochodnych sulfonilomocznika drugiej generacji. Wiek ≥ 65 lat stanowi czynnik ryzyka hipoglikemii u pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika. Dane te uzasadniają ostrzeżenia dotyczące stosowania glibenklamidu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z uwagi na potencjalną ciężkość reakcji hipoglikemicznych w populacji osób w podeszłym wieku. Należy zaktualizować odpowiednio informacje dotyczące produktów zawierających glibenklamid z chlorowodorkiem metforminy, aby uwzględnić w nich niniejsze dane związane z bezpieczeństwem.

W świetle powyższego, biorąc pod uwagę dane przedstawione w zweryfikowanych raportach PSUR, PRAC uznał, że zmiany druków informacyjnych dotyczących produktów leczniczych zawierających glibenklamid z chlorowodorkiem metforminy są uzasadnione.

CMDh zgadza się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących glibenklamidu z chlorowodorkiem metforminy CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne glibenklamid z chlorowodorkiem metforminy pozostanie niezmieniony, o ile zostaną wprowadzone proponowane zmiany do druków informacyjnych.

CMDh wyraża stanowisko, że należy wprowadzić zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów w zakresie objętym tą pojedynczą oceną raportu PSUR. Jeśli istnieją dodatkowe produkty lecznicze zawierające glibenklamid z chlorowodorkiem metforminy aktualnie dopuszczane do obrotu w UE lub podlegające przyszłym procedurom dopuszczania do obrotu w UE, CMDh zaleca wprowadzenie odpowiednich zmian w ich pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych
do obrotu w drodze procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

Punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”

„Pacjenci w wieku 65 lat i starsi: dawkę początkową i podtrzymującą glibenklamidu należy dostosowywać ostrożnie, aby ograniczyć ryzyko hipoglikemii. Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki, którą, w razie konieczności, należy stopniowo zwiększać (patrz punkt 4.4).”

- Punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”

„Pacjenci w podeszłym wieku. Wiek 65 lat i więcej zidentyfikowano jako czynnik ryzyka hipoglikemii u pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika. U osób w podeszłym wieku rozpoznanie hipoglikemii może być trudne. Dawkę początkową i podtrzymującą glibenklamidu należy dostosowywać ostrożnie, aby ograniczyć ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.2).”

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku <nazwa produktu>

[...]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

„Pacjenci w wieku 65 lat i więcej są szczególnie wrażliwi na hipoglikemizujące działanie glibenklamidu, w związku z czym występuje u nich większe ryzyko hipoglikemii. U osób w podeszłym wieku rozpoznanie małego stężenia cukru we krwi może być trudne. Dawkę początkową i podtrzymującą glibenklamidu ustali lekarz, zachowując ostrożność, aby uniknąć wystąpienia hipoglikemii.”

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	Posiedzenie CMDh w lutym
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	9 kwietnia 2016 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	8 czerwca 2016 r.

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração aos termos da(s)
Autorização(ões) de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o Relatório de Avaliação PRAC dos RPSs da glibenclamida / cloridrato de metformina, as conclusões científicas são as seguintes:

Os dados epidemiológicos publicados sugerem que a glibenclamida está associada a um risco aumentado de hipoglicemia quando comparada com outras sulfonilureias de segunda geração. Idade $\geq$ 65 anos é um fator de risco para a hipoglicemia em doentes tratados com sulfonilureias. Estes dados justificam advertências no uso de glibenclamida em doentes com idade $\geq$ 65 anos, tendo em conta a potencial gravidade de reacções hiploglicémicas na população idosa. Assim, a informação dos produtos contendo glibenclamida / cloridrato de metformina deverá ser actualizada em conformidade para reflectir esta informação de segurança.

Portanto, tendo em conta os dados apresentados na revisão dos RPS(s), o PRAC considerou que as alterações à informação do produto para medicamentos contendo glibenclamida / cloridrato de metformina foram justificadas.

O CMDh concorda com as conclusões do PRAC.

Fundamentos para a alteração aos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas para a glibenclamida / cloridrato de metformina o CMDh é de opinião que a relação benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) glibenclamida / cloridrato de metformina está inalterado mas sujeito às alterações propostas à informação do produto.

O CMDh reforça a posição de que a(s) autorização(ões) de introdução no mercado dos medicamentos no âmbito desta avaliação única de RPS deve(m) ser alterada(s). Na medida em que medicamentos adicionais contendo glibenclamida / cloridrato de metformina são actualmente autorizados na UE ou estão sujeitos a futuros procedimentos de autorização na UE, o CMDh recomenda que essas autorizações de introdução no mercado sejam alteradas em conformidade.

Anexo II

**Alterações à informação do produto do(s) medicamento(s) autorizado(s)
por procedimento nacional**

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (texto novo **sublinhado e a negrito**, texto apagado ~~riscaado~~)

Secção 4.2 “Posologia e modo de administração”

“Doentes com 65 anos ou mais: as doses de início e de manutenção de glibenclamida devem ser cuidadosamente ajustadas para reduzir o risco de hipoglicemia. O tratamento deve ser iniciado com a dose mais baixa disponível e aumentada gradualmente, se necessário (ver secção 4.4).”

- Secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”

“Doentes idosos: a idade de 65 anos e mais foi identificada como um factor de risco de hipoglicemia em doentes tratados com sulfonilureias. A hipoglicemia pode ser difícil de reconhecer nos idosos. As doses de início e de manutenção de glibenclamida devem ser cuidadosamente ajustadas para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.2).”

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Folheto Informativo (texto novo **sublinhado e a negrito**, texto apagado ~~riscaado~~)

2. O que precisa de saber antes de tomar <nome do produto>

[...]

Advertências e precauções

“Os doentes com 65 anos e mais velhos são particularmente sensíveis à acção hipoglicémica da glibenclamida e, portanto, estão em maior risco de hipoglicemia. Nos idosos, o nível baixo de açúcar pode ser difícil de reconhecer. A dose inicial e a dose de manutenção de glibenclamida deve ser cuidadosamente definida pelo seu médico a fim de evitar reacções de hipoglicemia.”

Anexo III

Calendário para a implementação desta posição

Calendário para a implementação do acordo

Adopção do acordo do CMDh:	Reunião de fevereiro do CMDh
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	9 abril 2016
Implementação do acordo pelos Estados Membros (submissão da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	8 junho 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru glibenclamidă/clorhidrat de metformină transmis de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (PRAC), concluziile științifice sunt următoarele:

Datele emidemiologice publicate sugerează faptul că administrarea glibenclamidei se asociază cu un risc crescut de hipoglicemie, comparativ cu alte sulfoniluree de a doua generație. La pacienții tratați cu sulfoniluree, vârsta de 65 ani și mai mare este un factor de risc pentru hipoglicemie. Aceste date justifică atenționări pentru utilizarea glibenclamidei la pacienții cu vârsta de 65 ani și mai mare, având în vedere posibila gravitate a reacțiilor de hipoglicemie la populația vârstnică. În consecință, informațiile despre medicamentele care conțin glibenclamidă/clorhidrat de metformină trebuie actualizate corespunzător, pentru a reflecta aceste informații de siguranță.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-ul/RPAS-urile revizuit/revizuite, PRAC consideră că modificările informațiilor despre medicamentele care conțin glibenclamidă/clorhidrat de metformină au fost necesare.

Grupul de coordonare pentru procedurile de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamentele de uz uman (CMDh) este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea termenilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru glibenclamidă/clorhidrat de metformină, opinia CMDh este că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active glibenclamidă/clorhidrat de metformină nu s-a modificat, cu condiția includerii modificărilor propuse în informațiile despre medicament.

CMDh a fost de acord cu acest punct de vedere, 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 Uniunea Europeană (UE) și alte medicamente care conțin glibenclamidă/clorhidrat de metformină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare în UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

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

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou a fost **subliniat și îngrosat**, iar textul șters a fost tăiat)

- Pct. 4.2 „Doze și mod de administrare”

„Pacienți cu vârsta de 65 ani și peste: dozele inițiale și de întreținere pentru glibenclamidă trebuie ajustate cu atenție, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Tratamentul trebuie început cu cea mai mică doză disponibilă, care se crește treptat, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).”

- Pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”

„Pacienți vârstnici: Vârsta de 65 ani și mai mare a fost identificată ca factor de risc pentru hipoglicemie la pacienții tratați cu sulfoniluree. La vârstnici, hipoglicemia poate fi dificil de recunoscut. Dozele inițiale și de întreținere pentru glibenclamidă trebuie ajustate cu atenție, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.2).”

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou a fost **subliniat și îngrosat**, iar textul șters a fost tăiat)

2. Ce trebuie să știți înainte să luați <denumirea comercială>

[...]

Atenționări și precauții

„Pacienții cu vârsta de 65 ani și peste sunt în mod deosebit sensibili la acțiunea hipoglicemiantă a glibenclamidei și, prin urmare, sunt mai predispuși riscului de hipoglicemie. La vârstnici, valorile mici ale glicemiei pot fi oarecum dificil de recunoscut. Doza inițială și doza de întreținere de glibenclamidă trebuie stabilite cu atenție de către medicul dumneavoastră, pentru a evita reacții de hipoglicemie.”

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Întrunirea CMDh din februarie
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	9 aprilie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	8 iunie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre glibenklamid/metformíniumchlorid sú vedecké závery nasledovné:

Publikované epidemiologické údaje naznačujú, že glibenklamid sa spája so zvýšeným rizikom hypoglykémie, v porovnaní s inými derivátmi sulfonfylmočoviny druhej generácie. Rizikovým faktorom pre hypoglykémiu je u pacientov liečených derivátmi sulfonfylmočoviny vek ≥ 65 rokov. Tieto údaje sú dôvodom pre upozornenia o použití glibenklamidu u pacientov starších ako 65 rokov (vrátane), vzhľadom na možnú závažnosť hypoklykemických reakcií u starších pacientov. Písomná informácia liekov s obsahom glibenklamidu/metformíniumchloridu má byť aktualizovaná ako taká, v súlade s touto bezpečnostnou informáciou.

Preto, vzhľadom na aktuálne údaje v preskúmanom PSUR(och) považuje PRAC zmeny v písomnej informácii o liekoch s obsahom glibenklamidu/metformíniumchloridu za oprávnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre glibenklamid/metformíniumchlorid je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo(á) glibenklamid/metformíniumchlorid je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce glibenklamid/metformíniumchlorid, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Eruópskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pacienti vo veku 65 rokov a starší: úvodné a udržiavacie dávky glibenklamidu musia byť dôkladne upravené tak, aby sa znížilo riziko hypoglykémie. Liečba sa má začať s najnižšou dostupnou dávkou a má sa zvyšovať postupne, ak to bude potrebné (pozri časť 4.4).

- Časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Starší pacienti: Vek 65 rokov a viac bol identifikovaný ako rizikový faktor pre hypoglykémiu u pacientov liečených derivátmi sulfonylmočoviny. U starších pacientov môže byť ťažké rozpoznať hypoglykémiu. Úvodné a udržiavacie dávky glibenklamidu musia byť dôkladne upravené tak, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.2).

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny (**nový text** podčiarknutý a zvýraznený, **odstránený text** ~~prečiarknutý~~)

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete <názov lieku>

[...]

Upozornenia a opatrenia

Pacienti vo veku 65 rokov a starší sú obzvlášť citliví na hypoglykemický účinok glibenklamidu a preto sú vo väčšej miere vystavení riziku hypoglykémie. U starších pacientov môže byť trochu ťažšie rozpoznať nízku hladinu cukru. Úvodná dávka a udržiavacia dávka glibenklamidu musí byť dôkladne upravená vašim lekárom tak, aby sa vyhlo hypoglykemickým reakciám.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Februárové zasadnutie CMDh
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	9. apríla 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	8. júna 2016

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet
z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za glibenklamid / metforminijev hidroklorid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Objavljeni epidemiološki podatki kažejo, da je glibenklamid povezan s povečanim tveganjem za hipoglikemijo v primerjavi z drugimi sulfonilsečninami iz druge generacije. Starost ≥ 65 let je dejavnik tveganja za hipoglikemijo pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečninami. Ti podatki upravičujejo opozorila za uporabo glibenklamida pri bolnikih, starih ≥ 65 let, glede na potencialno resnost hipoglikemičnih reakcij pri starejših bolnikih. Informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo glibenklamid / metforminijev hidroklorid, je treba ustrezno posodobiti, da odražajo te varnostne informacije.

Odbor PRAC zato glede na podatke, predstavljene v pregledanem PSUR/pregledanih PSUR, meni, da so utemeljene spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo glibenklamid/metforminijev hidroklorid.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenj(a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za glibenklamid / metforminijev hidroklorid skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(a), ki vsebuje(jo) učinkovino(e) glibenklamid / metforminijev hidroklorid ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(a) za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo glibenklamid / metforminijev hidroklorid, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za
promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je podčrtano in v načinu krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Poglavje 4.2 "Odmerjanje in način uporabe"

"Bolniki, stari 65 let in več: začetne in vzdrževalne odmerke glibenklamida je treba skrbno prilagoditi, da se zmanjša tveganje za hipoglikemijo. Zdravljenje je treba začeti z najmanjšim možnim odmerkom in ga postopoma povečevati, če je potrebno (glejte poglavje 4.4)."

- Poglavje 4.4 "Posebna opozorila in previdnostni ukrepi"

"Starejši bolniki: Starost 65 let in več je bila opredeljena kot dejavnik tveganja za hipoglikemijo pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečninami. Hipoglikemijo je pri starejših bolnikih lahko težko prepoznati. Začetne in vzdrževalne odmerke glibenklamida je treba skrbno prilagoditi, da se zmanjša tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.2)."

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo (novo besedilo je podčrtano in v načinu krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo <ime zdravila>

[...]

Opozorila in previdnostni ukrepi

"Bolniki, stari 65 let in več, so še posebej občutljivi na hipoglikemično delovanje glibenklamida in so zato bolj ogroženi zaradi hipoglikemije. Pri starejših je nizek sladkor v krvi morda nekoliko težko prepoznati. Začetni in vzdrževalni odmerek glibenklamida mora vaš zdravnik skrbno določiti v izogib hipoglikemičnih reakcij."

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Februarsko zasedanje skupine CMDh
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	9. april 2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	8. junij 2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för riskbedömning och säkerhetsövervakning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringar (PSUR) för glibenklamid/metforminhydroklorid, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Publicerade epidemiologiska data tyder på att glibenklamid är kopplat till en ökad risk för hypoglykemi jämfört med andra 2:a generationens sulfonylkarbamider. Ålder ≥ 65 år är en riskfaktor för hypoglykemi hos patienter som behandlas med sulfonureider. Med tanke på hur potentiellt allvarligt det kan vara med hypoglykemiska reaktioner för den äldre befolkningen, motiverar dessa data att man varnar för användning av glibenklamid hos patienter ≥ 65 år. Följaktligen bör produktinformationen för glibenklamid-/metforminhydrokloridinnehållande produkter uppdateras så att denna säkerhetsinformation återspeglas.

Därför, med hänsyn till de data som presenterades i de(n) granskade PSUR:erna(en), ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller glibenklamid/metforminhydroklorid var berättigade.

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

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för glibenklamid/metforminhydroklorid anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) glibenklamid/metforminhydroklorid är fördelaktigt 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 glibenklamid/metforminhydroklorid för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

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

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (ny text understruken och i fetstil, borttagen text överstruken)

Avsnitt 4.2 "Dosering och administreringssätt"

"Patienter i åldern 65 år och äldre: start- och underhållsdoser av glibenklamid måste noggrant justeras för att minska risken för hypoglykemi. Behandlingen bör inledas med lägsta tillgängliga dos och ökas gradvis vid behov (se avsnitt 4.4)."

- Avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet"

"Äldre patienter: Ålder på 65 år och äldre har identifierats som en riskfaktor för hypoglykemi hos patienter som behandlas med sulfonureider. Hypoglykemi kan vara svårt att identifiera hos äldre. Start- och underhållsdoser av glibenklamid måste justeras noggrant för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.2)."

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln (ny text understruken och i fetstil, borttagen text överstruken)

2. Vad du behöver veta innan du använder <produktnamn>

[...]

Varningar och försiktighet

"Patienter i åldern 65 år och äldre är särskilt känsliga för glibenklamids blodsockersänkande effekt och har därför en större risk för hypoglykemi (för lågt blodsocker). Hos äldre kan lågt blodsocker eventuellt vara svårt att identifiera. Start- och underhållsdos av glibenklamid måste noggrant ställas in av din läkare för att undvika symtom på för lågt blodsocker."

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Februari CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	9 april 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	8 juni 2016