

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

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

Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur (Dimakos et al.) zum Risiko für Hypoglykämie bei gleichzeitiger Anwendung mit Sulfonylharnstoffen und in Übereinstimmung mit den Entscheidungen des PRAC im Anschluss an die Beurteilung anderer Betablocker im Rahmen von PSUSA-Verfahren (PSUSA für Hydrochlorothiazid/Nebivolol [PSUSA/00001658/202311], PSUSA für Nebivolol [PSUSA/00002129/202403] und Timolol [PSUSA/00010432/202410]) ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen dem erhöhten Hypoglykämierisiko und der gleichzeitigen Anwendung von Betablockern und Sulfonylharnstoffen zumindest eine begründete Möglichkeit ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Bisoprolol/Hydrochlorothiazid enthalten, entsprechend geändert werden sollten. Unter Berücksichtigung der bereits bestehenden Formulierungen für einige national zugelassene Arzneimittel müssen die Texte von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen möglicherweise für das jeweilige Arzneimittel angepasst werden. In manchen Fällen sind entsprechende Angaben möglicherweise bereits in der Produktinformation enthalten (z. B. Ratschläge für Patienten zur Selbstüberwachung der Blutzuckerspiegel), während sie in anderen Fällen vollständig fehlen können (z. B. detaillierter Warnhinweis zum Risiko für Hypoglykämie in der Packungsbeilage). Es wird daher erwartet, dass die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die nachfolgenden Empfehlungen zum Wortlaut gegebenenfalls aufnehmen.

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

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Bisoprolol/Hydrochlorothiazid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Bisoprolol/Hydrochlorothiazid enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist. Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

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

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Der bestehende Warnhinweis ist wie folgt zu ändern:

Bisoprolol

Patienten mit Diabetes

Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten: Hypoglykämiesymptome können verschleiert werden. **Betablocker können das Risiko für eine schwere Hypoglykämie weiter erhöhen, wenn sie zusammen mit Sulfonylharnstoffen angewendet werden. Diabetikern sollte geraten werden, ihre Blutzuckerspiegel sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).**

- Abschnitt 4.5

Die bestehenden Angaben zu Wechselwirkungen mit Antidiabetika sind wie folgt zu ändern:

Gleichzeitige Anwendung nur mit Vorsicht

Insulin und orale Antidiabetika

Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes. Blockade der β -Adrenozeptoren kann die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiern. **Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit Sulfonylharnstoffen kann das Risiko einer schweren Hypoglykämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).**

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Die bestehenden Angaben sind wie folgt zu ändern:

Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} zusammen mit anderen Arzneimitteln

...

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

...

- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes einschließlich Insulin und Sulfonylharnstoffe (z. B. Glibenclamid, Glliquidon, Gliclazid, Glipizid, Glimepirid oder Tolbutamid). **Bisoprolol kann das Risiko für stark erniedrigte Blutzuckerspiegel erhöhen, wenn es zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	07. September 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	06. November 2025