Einstimmiger Beschluss der Koordinierungsgruppe (Case number: EMA/PSUR/0000257832) vom 24.07.2025 mit den Anhängen I bis III (in **korrigierter** deutscher Übersetzung, "***Last updated: 24.10.2025***")

Amsterdam, 24 July 2025
Case number: EMA/PSUR/0000257832
EMADOC-1700519818-2286834
Co-ordination group for Human Use (CMDh)
EURD number: PSUSA/00000420/202411

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): bisoprolol / hydrochlorothiazide

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR Assessment Report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR Assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 13 March 2025.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 10 July 2025.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

   Update of sections 4.4 and 4.5 of the SmPC to add a warning/precaution regarding the risk of severe hypoglycaemia with the concomitant use of β-blockers and sulfonylureas.

   The CMDh member(s) of Iceland, and Liechtenstein and Norway agree with the above-mentioned recommendation of the CMDh. The scientific conclusions are set out in Annex I.

2. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.

3. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing bisoprolol / hydrochlorothiazide not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland, Liechtenstein and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

Hinweis des BfArM in roter Schrift

Diese deutsche Übersetzung der Anhänge I bis III ist die **korrigierte** deutsche Übersetzung, die auf der EMA-Website am 24.10.2025 veröffentlicht wurde ("***Last updated: 24/10/2025***").

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/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.
Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

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

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Der 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 ß-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, Gliquidon, 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