

## **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 Moxifloxacin (systemische Anwendung) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

- Panzytopenie:

Von den 32 Postmarketing-Fällen, die kumulativ in der Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers identifiziert wurden, wird 1 Fall mit Abklingen der Symptome nach Absetzen der Therapie (positive Dechallenge) vom federführenden Mitgliedstaat als wahrscheinlich und 19 Fälle als möglicherweise in einem Kausalzusammenhang mit Moxifloxacin stehend angesehen; in 7 dieser 19 Fälle war eine positive Dechallenge (Abklingen der Symptome nach Absetzen der Therapie) erkennbar. In 2 von 3 Fällen aus klinischen Studien wird der Kausalzusammenhang vom federführenden Mitgliedstaat zumindest vermutet. Panzytopenie ist als Nebenwirkung im Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ciprofloxacin, Levofloxacin und Ofloxacin aufgeführt. Eine Aktualisierung der Produktinformation (Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 4 der Packungsbeilage) zur Aufnahme von Panzytopenie als Nebenwirkung mit der Häufigkeit „sehr selten“ ist in Übereinstimmung mit der Richtlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gerechtfertigt.

- Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP):

Von den 5 Postmarketing-Berichten, die kumulativ in der Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers und in der Literatur identifiziert wurden, werden 3 Fälle als wahrscheinlich und 1 Fall als möglicherweise in einem Kausalzusammenhang mit Moxifloxacin stehend angesehen. In 2 von 3 Fällen mit wahrscheinlichem Kausalzusammenhang bildete sich AGEP nach Absetzen von Moxifloxacin in Verbindung mit einer korrigierenden Behandlung zurück und im 3. Fall wurde ein Wiederauftreten der Symptome nach Wiederaufnahme der Therapie (positive Rechallenge) beschrieben. Es wurden keine Fälle aus klinischen Studien berichtet. AGEP ist derzeit als Nebenwirkung im Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowohl von Ciprofloxacin als auch Ofloxacin aufgeführt. Eine Aktualisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in den Abschnitten 4.4 und 4.8 und des jeweiligen Abschnitts der Packungsbeilage zur Aufnahme von AGEP in Übereinstimmung mit dem in der Richtlinie zu schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (*Severe Cutaneous Adverse Reactions* [SCARs]) empfohlenen Wortlauts und mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ ist gerechtfertigt.

- Hypoglykämisches Koma:

Von den 8 Postmarketing-Fällen, die kumulativ in der Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers identifiziert wurden, wurden 6 Fälle vom federführenden Mitgliedstaat als möglicherweise in einem Kausalzusammenhang mit Moxifloxacin stehend angesehen. 2 dieser 6 Fälle endeten tödlich, und hypoglykämisches Koma wurde von dem entsprechenden berichtenden Arzt jeweils als eine Todesursache und als im Zusammenhang mit der Anwendung von Moxifloxacin stehend angesehen. In beiden Fällen wurde Diabetes nicht als Begleiterkrankung berichtet. In einem der 2 Fälle, die aus klinischen Studien identifiziert wurden, wird der Kausalzusammenhang vom federführenden Mitgliedstaat zumindest vermutet. Im Rahmen des letzten PSUSA für Ciprofloxacin (systemische Anwendung) empfahlen PRAC und CMDh eine Aktualisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in den Abschnitten 4.4 und 4.8, um hypoglykämisches Koma abzubilden. Hypoglykämisches Koma ist auch in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage sowohl von Levofloxacin als auch von Ofloxacin enthalten. Eine Aktualisierung der

Produktinformation (Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage) zur Aufnahme von hypoglykämischem Koma als Nebenwirkung mit der Häufigkeit „sehr selten“ ist in Übereinstimmung mit der Richtlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gerechtfertigt.

- Delirium:

Von den 369 Delirium-Fällen, die kumulativ in der Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers identifiziert wurden, wurden 30 medizinisch bestätigte und schwerwiegende Fälle vom Zulassungsinhaber dahingehend beurteilt, dass sie keine alternative Erklärung erkennen lassen. Der federführende Mitgliedstaat sieht einen begründeten zeitlichen Zusammenhang für alle 30 Fälle. In 5 dieser 30 Fälle wurde eine positive Dechallenge verzeichnet: in 3 dieser Fälle wird der Kausalzusammenhang als wahrscheinlich erachtet, in den übrigen zwei Fällen als möglich. In vier zusätzlichen Postmarketing-Fällen aus der Literatur wird der Kausalzusammenhang als möglich erachtet. Im Rahmen eines kürzlich verabschiedeten Worksharing-Verfahrens für Levofloxacin und Ofloxacin wurde die Empfehlung ausgesprochen, Delirium als eine Nebenwirkung im Abschnitt 4.8 der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen. Eine Aktualisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels im Abschnitt 4.8 zur Aufnahme von Delirium als Nebenwirkung mit der Häufigkeit „selten“ ist in Übereinstimmung mit der Richtlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gerechtfertigt.

- Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH):

Von den 5 Berichten (1 Fall aus klinischen Studien und 4 Postmarketing-Fälle), die kumulativ in der Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers identifiziert wurden, wird 1 Postmarketing-Fall vom federführenden Mitgliedstaat als wahrscheinlich, in den übrigen 3 Postmarketing-Fällen als möglicherweise im Kausalzusammenhang stehend angesehen. In einem der 4 Fälle wurde eine positive Dechallenge verzeichnet und in den übrigen 3 bildete sich SIADH nach Absetzen von Moxifloxacin in Verbindung mit einer korrigierenden Behandlung mit salzhaltigen Lösungen zurück. Der Kausalzusammenhang in dem Fall aus klinischen Studien kann nicht ausgeschlossen werden. Im Rahmen des letzten PSUSA für Ciprofloxacin (systemische Anwendung) und für Levofloxacin (außer für das zentral zugelassene Produkt) empfahlen PRAC und CMDh die Aktualisierung der Produktinformation von Ciprofloxacin und entsprechend von Levofloxacin, um SIADH als Nebenwirkung aufzunehmen. Eine Aktualisierung der Produktinformation (Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 4 der Packungsbeilage) zur Aufnahme von SIADH als Nebenwirkung mit der Häufigkeit „sehr selten“ ist in Übereinstimmung mit der Richtlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gerechtfertigt.

- Rhabdomyolyse:

Von den 40 Postmarketing-Berichten, die kumulativ in der Sicherheitsdatenbank des Zulassungsinhabers identifiziert wurden, wird in 35 Fällen vom federführenden Mitgliedstaat ein begründeter zeitlicher Zusammenhang gesehen. Einer dieser 35 Fälle steht wahrscheinlich im Kausalzusammenhang mit Moxifloxacin und 34 Fälle stehen möglicherweise im Zusammenhang mit Moxifloxacin. In 8 der 35 Fälle wurde eine positive Dechallenge verzeichnet und in einem von ihnen auch eine positive Rechallenge mit Garenoxacin. Rhabdomyolyse ist bereits als eine Nebenwirkung im Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Levofloxacin, Ofloxacin und Norfloxacin aufgeführt. Der Wortlaut in der Produktinformation von Moxifloxacin spiegelt nicht die gegenwärtige Beweislage wider, da angegeben ist, dass Rhabdomyolyse nur für „andere Fluorochinolone“ berichtet wurde (Abschnitt 4.8). Daher sollte die Produktinformation (Abschnitt 4.8 der

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 4 der Packungsbeilage) aktualisiert werden, um Rhabdomyolyse als eine mögliche Nebenwirkung von Moxifloxacin mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufzunehmen.

Im Hinblick auf die im überprüften PSUR präsentierten Daten ist der PRAC daher der Auffassung, dass Änderungen in der Produktinformation von Arzneimitteln, die Moxifloxacin für die systemische Anwendung enthalten, gerechtfertigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen 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 Moxifloxacin (systemische Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Moxifloxacin (systemische Anwendung) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Moxifloxacin (systemische Anwendung) 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 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**

~~Schwerwiegende bullöse Hautreaktionen~~

~~Für Moxifloxacin wurden Fälle von bullösen Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind darauf hinzuweisen, sich ärztlichen Rat einzuholen, bevor sie die Behandlung fortsetzen, wenn Haut- und/oder Schleimhautreaktionen auftreten.~~

### **Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen**

**Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich toxisch-epidermaler Nekrolyse (TEN: auch bekannt als Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Akuter Generalisierter Exanthematischer Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit Moxifloxacin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen hingewiesen und engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die diese Reaktionen vermuten lassen, sollte Moxifloxacin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Hat der Patient eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN oder AGEP bei Anwendung von Moxifloxacin entwickelt, darf eine Behandlung mit Moxifloxacin bei diesem Patienten zu keiner Zeit erneut begonnen werden.**

- **Abschnitt 4.8**

SOK Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufigkeit: sehr selten

### **Panzytopenie**

SOK Endokrine Erkrankungen

Häufigkeit: sehr selten

### **Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)**

SOK Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufigkeit: sehr selten

### **Hypoglykämisches Koma**

SOK Psychiatrische Erkrankungen

Häufigkeit: selten

### **Delirium**

SOK Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufigkeit: nicht bekannt

### **Akute Generalisierte Exanthematische Pustulose (AGEP)**

SOK Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufigkeit: nicht bekannt

### **Rhabdomyolyse**

[...]

Bei der Behandlung mit anderen Fluorchinolonen wurden sehr selten folgende Nebenwirkungen beobachtet, die möglicherweise auch bei einer Anwendung von Moxifloxacin auftreten können: erhöhter intrakranieller Druck (einschließlich Pseudotumor cerebri), Hyponatriämie, Hyperkalzämie, hämolytische Anämie, ~~Rhabdomyolyse~~, photosensitive Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

## **Packungsbeilage**

### **Abschnitt 2**

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

##### **Bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden**

Sie sollten Fluorchinolon-/Chinolon-Antibiotika, einschließlich [Produktname], nicht anwenden, wenn bei Ihnen in der Vergangenheit bei Anwendung von Chinolonen oder Fluorchinolonen eine schwerwiegende Nebenwirkung aufgetreten ist. In diesem Fall sollten Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt wenden.

##### **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Moxifloxacin bei Ihnen angewendet wird**

- **Wenn Sie Diabetes haben, da ein Risiko besteht, dass bei Ihnen möglicherweise eine Veränderung des Blutzuckerwertes in Verbindung mit Moxifloxacin auftritt.**
- **Wenn bei Ihnen jemals nach der Anwendung von Moxifloxacin ein schwerer Hautausschlag oder eine Hautablösung, Blasenbildung und/oder Geschwüre im Mund aufgetreten sind.**

##### **Wenn Sie Moxifloxacin bereits anwenden**

- ~~Wenn Sie eine Hautreaktion oder Blasenbildung und/oder „Pellen“ der Haut und/oder Schleimhautreaktionen bemerken (siehe Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?), sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung fortsetzen.~~

### **Schwerwiegende Hautreaktionen**

**Schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermaler Nekrolyse (TEN) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Moxifloxacin berichtet.**

- **SJS/TEN kann anfangs als rötliche zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken, oft mit Blasen in der Mitte, am Rumpf auftreten. Außerdem können Geschwüre in Mund, Rachen, Nase, im Genitalbereich und an den Augen (gerötete und geschwollene Augen) auftreten. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen gehen oft Fieber und/oder grippeähnliche Symptome voraus. Die Ausschläge können sich zu einer großflächigen**

**Hautablösung und zu lebensbedrohlichen Komplikationen entwickeln oder tödlich verlaufen.**

- **AGEP zeigt sich zu Beginn der Behandlung als ein roter, schuppiger großflächiger Ausschlag mit Erhebungen unter der Haut und Blasen begleitet von Fieber. Die häufigsten Stellen: vor allem lokalisiert an Hautfalten, am Rumpf und an den oberen Gliedmaßen.**

**Wenn Sie einen schwerwiegenden Ausschlag oder ein anderes dieser Hautsymptome entwickeln, beenden Sie die Anwendung von Moxifloxacin und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder lassen Sie sich umgehend medizinisch behandeln.**

[...]

- ~~Fluorchinolon-Antibiotika können Störungen im Blutzuckerspiegel verursachen, einschließlich sowohl einer Senkung des Blutzuckerspiegels unter den Normalwert (Hypoglykämie) als auch eines **sowohl einen** Anstiegs des **Ihres** Blutzuckerspiegels über den Normalwert (Hyperglykämie) **als auch eine Senkung Ihres Blutzuckerspiegels unter den Normalwert (Hypoglykämie) verursachen, was in schwerwiegenden Fällen möglicherweise zu Bewusstlosigkeit (hypoglykämischem Koma) führen kann** (siehe Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?). Bei Patienten, die mit [Produktname] behandelt wurden, traten Störungen des Blutzuckerspiegels überwiegend bei älteren diabetischen Patienten auf, die gleichzeitig mit oralen Antidiabetika, die den Blutzuckerspiegel senken (z. B. Sulfonylharnstoffe), oder mit Insulinen behandelt wurden. Es wurden Fälle von Bewusstlosigkeit aufgrund einer starken Senkung des Blutzuckerspiegels (hypoglykämisches Koma) berichtet. Wenn Sie an Diabetes leiden, sollte Ihr Blutzucker sorgfältig überwacht werden.~~

#### **Abschnitt 4**

##### **Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten Nebenwirkungen**, die während der Behandlung mit [Produktname] beobachtet wurden, sind nachfolgend aufgelistet:

Wenn Sie Folgendes bemerken:

[...]

- ~~Veränderungen der Haut und Schleimhäute wie schmerzhafte Blasen im Mund/in der Nase oder am Penis/an der Vagina (Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse) (sehr seltene Nebenwirkungen, möglicherweise lebensbedrohlich)~~
- **Schwerwiegende Hautausschläge, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch-epidermaler Nekrolyse. Diese können als rötliche zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken, oft mit Blasen in der Mitte, am Rumpf, als Hautablösung, als Geschwüre in Mund, Rachen, Nase, im Genitalbereich und an den Augen auftreten und es können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (sehr seltene Nebenwirkungen, möglicherweise lebensbedrohlich)**
- **ein roter, schuppiger großflächiger Ausschlag mit Erhebungen unter der Haut und Blasen begleitet von Fieber zu Beginn der Behandlung (akute generalisierte exanthematische Pustulose) (Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist „nicht bekannt“)**

- **Syndrom, das mit einer beeinträchtigten Wasserausscheidung und einem niedrigen Natriumspiegel einhergeht (SIADH) (sehr seltene Nebenwirkung)**
- **Bewusstseinsverlust durch einen starken Abfall des Blutzuckerspiegels (hypoglykämisches Koma) (sehr seltene Nebenwirkung)**

[...]

- Schmerzen und Schwellung der Sehnen (Tendinitis) (seltene Nebenwirkung) oder Sehnenrisse (sehr seltene Nebenwirkung)
- **Muskelschwäche, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschmerzen, insbesondere, wenn Sie sich gleichzeitig unwohl fühlen, Fieber oder dunklen Urin haben. Dies kann möglicherweise durch einen krankhaften Zerfall von Muskeln bedingt sein, der lebensbedrohlich sein und zu Nierenproblemen führen kann (eine Erkrankung, die Rhabdomyolyse genannt wird) (Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist „nicht bekannt“)**

[...]

Sonstige Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Moxifloxacin beobachtet wurden, sind nachfolgend entsprechend der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens aufgelistet:

**Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen) [...]

- **ein Abfall der Anzahl der roten und weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen (Panzytopenie)**

[..]

Bei der Behandlung mit anderen Chinolonen wurden darüber hinaus sehr selten folgende Nebenwirkungen beobachtet, die möglicherweise auch bei der Anwendung von [Produktname] auftreten können: erhöhter Druck im Schädel (Symptome umfassen Kopfschmerzen, Sehstörungen einschließlich verschwommenem Sehen, „blinde“ Flecken, Doppeltsehen, Sehverlust), erhöhter Natriumspiegel, erhöhter Kalziumspiegel, eine bestimmte Bluterkrankung mit einer verringerten Anzahl roter Blutkörperchen (hämolytische Anämie), ~~Muskelreaktionen mit Schädigung der Muskelzellen,~~ Lichtempfindlichkeitsreaktionen der Haut.

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	15/03/2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	14/05/2020