

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 wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanmeldungen zu DRESS, einschließlich einiger Fälle mit einem engen zeitlichen Zusammenhang und einer positiven Dechallenge, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Moxifloxacin (systemische Anwendung) und DRESS zumindest für eine plausible Möglichkeit.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanmeldungen zu fixem Arzneimittelexanthem, einschließlich einiger Fälle mit einem engen zeitlichen Zusammenhang sowie einer positiven Dechallenge und Rechallenge, hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Moxifloxacin (systemische Anwendung) und fixem Arzneimittelexanthem zumindest für eine plausible Möglichkeit.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanmeldungen zu Photosensitivitätsreaktionen, einschließlich einiger Fälle mit einem engen zeitlichen Zusammenhang sowie einer positiven Dechallenge und Rechallenge, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Moxifloxacin (systemische Anwendung) und Photosensitivitätsreaktionen zumindest für eine plausible Möglichkeit.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Moxifloxacin (systemische Anwendung) enthalten, entsprechend geändert werden soll.

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 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 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

Die Warnhinweise sind wie folgt zu ändern:

[...]

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) **und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)**, 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 **oder DRESS** bei Anwendung von Moxifloxacin entwickelt, darf eine Behandlung mit Moxifloxacin bei diesem Patienten zu keiner Zeit erneut begonnen werden.

[...]

Vorbeugung von Photosensitivitätsreaktionen

Chinolone können Photosensitivitätsreaktionen hervorrufen. Moxifloxacin zeigte jedoch in Studien ein geringeres Risiko zur Auslösung von Photosensitivität. Trotzdem sollte den Patienten geraten werden, während der Behandlung mit Moxifloxacin UV-Bestrahlung zu vermeiden und sich nicht übermäßigem und/oder starkem Sonnenlicht auszusetzen (**siehe Abschnitt 4.8**).

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten in die Tabelle der Nebenwirkungen unter der SOK Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgenommen werden:

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixes Arzneimittlexanthem, photosensitive Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)

[...]

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), Hypernatriämie, Hyperkalzämie, hämolytische Anämie, ~~photosensitive Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).~~

Packungsbeilage

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Moxifloxacin beachten?

[...]

Wenn Sie Moxifloxacin bereits anwenden

[...]

- **Schwerwiegende Hautreaktionen**

Schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermaler Nekrolyse (TEN), ~~und~~ akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP); und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) 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.
- **DRESS äußert sich zunächst durch grippeähnliche Symptome und Hautausschlag im Gesicht, dann durch einen ausgedehnten Hautausschlag und hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzymwerte in Bluttests, Zunahme einer bestimmten Art weißer Blutkörperchen (Eosinophilie) und vergrößerte Lymphknoten.**

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.

[...]

- Chinolon-Antibiotika können bewirken, dass Ihre Haut empfindlicher gegenüber Sonnenlicht oder UV-Bestrahlung reagiert. Daher sollten Sie während der Behandlung mit [Produktname] UV-Bestrahlung (Höhensonne, Solarium) meiden und sich nicht übermäßigem und/oder starkem Sonnenlicht aussetzen (siehe Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?).

[...]

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 Moxifloxacin beobachtet wurden, sind nachfolgend aufgelistet:

Wenn Sie Folgendes bemerken:

[...]

- 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“)
- **großflächiger Ausschlag, hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzymwerte, Blutanomalien (Eosinophilie), vergrößerte Lymphknoten und Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen,**

auch bekannt als DRESS oder Arzneimittel-Hypersensitivitätssyndrom) (Häufigkeit dieser Nebenwirkung ist „nicht bekannt“).

[...]

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

[...]

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- **Höhere Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht oder UV-Strahlung (siehe auch Abschnitt 2, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen).**
- **Scharf abgegrenzte, rötliche (erythematöse) Flecken mit/ohne Blasenbildung, die sich innerhalb von Stunden nach der Anwendung von Moxifloxacin entwickeln und nach der Entzündungsphase mit verbleibender Überpigmentierung abheilen; nach erneuter Anwendung von Moxifloxacin treten sie in der Regel wieder an der gleichen Stelle der Haut oder Schleimhaut auf.**

[...]

Bei der Behandlung mit anderen Chinolonen wurden darüber hinaus sehr selten folgende Nebenwirkungen beobachtet, die möglicherweise auch bei der Anwendung von [Arzneimittelname] auftreten können: erhöhter Druck im Schädel (Symptome umfassen Kopfschmerzen, Sehstörungen einschließlich verschwommenem Sehen, „blinde“ Flecken, Doppeltschen, Sehverlust), erhöhter Natriumspiegel, erhöhter Kalziumspiegel, eine bestimmte Bluterkrankung mit einer verringerten Anzahl roter Blutkörperchen (hämolytische Anämie). ~~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 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	10. März 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	09. Mai 2024