



BfArM

**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

An
pharmazeutische Unternehmer

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
<http://www.bfarm.de>
Telefon: (0228) 207-30
(0228) 99307-0
Telefax: (0228) 207-5207
(0228) 99307-5207
e-mail: poststelle@bfarm.de

nachrichtlich:
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben (0228) 99307- Bonn,
75.02-3822-V 12664-19094/11 5648 18.3.2011

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

Fluorchinolone und QT-Zeit-Verlängerung

Betreff:

Arzneimittel aus der Gruppe der Fluorchinolone:
Moxifloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin und Enoxacin
(Ihre Arzneimittel siehe Anlage)

Bezug:

Verfahren nach dem Stufenplan, Stufe I vom 18.5.2009 für Moxi- oder Gemifloxacin-haltige Arzneimittel (3822-V-12664-141061/09) und vom 25.5.2009 für andere Arzneimittel aus der Gruppe der Fluorchinolone (AZ 75.02-3822-V-12664-148463/09)

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA hat die Arzneimittelgruppe der Fluorchinolone hinsichtlich des Risikos für das Auftreten einer QT-Zeit-Verlängerung neu bewertet.

Die Fluorchinolone wurden dabei anhand ihres Potenzials für das Auftreten von QT-Zeit-Verlängerungen in drei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: Wirkstoffe mit einem offensichtlichen Potential (Moxifloxacin, Gemifloxacin, Grepafloxacin sowie Sparfloxacin)
- Gruppe 2: Wirkstoffe mit einem geringen Potential (Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin)
- Gruppe 3: Wirkstoffe mit einem sehr geringen Potential oder einem aufgrund unzureichender Daten unbekanntem Potential (Enoxacin, Lomefloxacin, Pefoxacin, Prulifloxacin, Rufloxacin)



Der CHMP, die PhVWP und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) halten es für notwendig, in die Produktinformationen der Arzneimittelgruppe der Fluorchinolone **zusätzliche Hinweise** in den Abschnitten „Warnhinweise“, und „Nebenwirkungen“ sowie je nach Wirkstoffgruppe ggf. zusätzlich in den Abschnitten „Gegenanzeigen“, „Wechselwirkungen“ und „Überdosierung“ aufzunehmen.

Zur Begründung verweisen wir auf den Bewertungsbericht der PhVWP vom Dezember 2010, der in der Kurzfassung auf der Webseite der Heads of Medicines Agencies (Dokument EMA/CHMP/PhVWP/810358/2010) und auf der BfArM-Webseite (www.bfarm.de) unter „Pharmakovigilanz > Stufenplanverfahren > FQ und QT“ veröffentlicht ist. Die verabschiedeten Änderungen der Produktinformationen sind auf der Webseite der Heads of Medicines Agencies vom Januar 2011 (www.hma.eu/222.html) im Dokument „CMDh/PhVWP/028/2011“ veröffentlicht und auf der oben genannten Webseite des BfArMs zu finden.

Hiermit erhalten Sie im Rahmen einer schriftlichen Anhörung nach dem Stufenplan Gelegenheit zur **Stellungnahme bis zum 15. Mai 2011** zu den im Folgenden genannten und für erforderlich gehaltenen Ergänzungen in den Produktinformationen. Es wird gebeten, die Stellungnahme schriftlich in zweifacher Ausfertigung unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens an das BfArM einzureichen.

Die für erforderlich gehaltenen Ergänzungen der Produktinformationen sind im Folgenden dargestellt. Es werden nur diejenigen Arzneimittel aus der Gruppe der Fluorchinolone genannt, für die Zulassungen in Deutschland bestehen.

Gruppe 1: Moxifloxacin

Die für erforderlich gehaltenen Ergänzungen der Produktinformationen lauten:

Fachinformation

Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“

„Sowohl in präklinischen Untersuchungen als auch beim Menschen wurden nach Moxifloxacin-Exposition Veränderungen der Herz-Elektrophysiologie in Form einer QT-Verlängerung beobachtet. Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit ist eine therapeutische Anwendung von Moxifloxacin deshalb kontraindiziert bei Patienten mit:

- angeborenen oder dokumentierten erworbenen QT-Verlängerungen,
- Störungen des Elektrolythaushaltes, insbesondere bei unkorrigierter Hypokaliämie,
- klinisch relevanter Bradykardie,
- klinisch relevanter Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction,
- symptomatischen Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte.

Moxifloxacin sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.5).“

Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

Für orale Formulierungen mit dem Wirkstoff Moxifloxacin

„Verlängerung des QTc-Intervalls und möglicherweise mit einer QTc-Verlängerung im Zusammenhang stehende klinische Gegebenheiten

Bei einigen Patienten verursacht Moxifloxacin eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG. Die Auswertung der im Rahmen des klinischen Prüfprogramms aufgezeichneten EKGs zeigte unter Moxifloxacin eine QTc-Verlängerung von $6 \text{ msec} \pm 26 \text{ msec}$, 1,4 % des Ausgangswertes. Da Frauen im Vergleich zu Männern zu einem verlängerten QTc-Ausgangswert neigen, reagieren sie möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Begleitmedikationen. Ebenso können ältere Patienten empfindlicher für Arzneimittel-assoziierte Einflüsse auf das QT-Intervall sein.

Medikamente, die den Kaliumspiegel erniedrigen können, sollten bei Patienten unter Moxifloxacin-Behandlung mit Vorsicht eingesetzt werden.

Moxifloxacin sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit Prädisposition zu Arrhythmien (insbesondere Frauen und ältere Patienten) wie z. B. mit akuter Myokardischämie oder QT-Verlängerung, da diese zu einem gesteigerten Risiko ventrikulärer Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes) und Herzstillstand führen können (siehe auch Abschnitt 4.3). Das Ausmaß der QT-Verlängerung kann dosisabhängig ansteigen. Daher sollte die empfohlene Dosis nicht überschritten werden.

Vor allem bei weniger schweren Infektionen ist der Nutzen einer Moxifloxacin-Behandlung gegenüber den möglichen Risiken (Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) abzuwägen.

Wenn unter der Behandlung mit Moxifloxacin Anzeichen einer kardialer Arrhythmie auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen und ein EKG abgeleitet werden.“

Für Formulierungen zur intravenösen Anwendung mit dem Wirkstoff Moxifloxacin

„Verlängerung des QTc-Intervalls und möglicherweise mit einer QTc-Verlängerung im Zusammenhang stehende klinische Gegebenheiten

Bei einigen Patienten verursacht Moxifloxacin eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG. Das Ausmaß der QT-Verlängerung kann mit steigenden Plasmakonzentrationen infolge zu schneller intravenöser Infusion zunehmen. Daher sollte die Infusionsdauer, wie empfohlen, mindestens 60 Minuten betragen. Die einmal tägliche intravenöse Dosis von 400 mg sollte nicht überschritten werden. Für weitere Hinweise siehe unten sowie Abschnitte 4.3 und 4.5.

Wenn unter der Behandlung mit Moxifloxacin Anzeichen oder Symptome einer kardialen Arrhythmie auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen werden, unabhängig davon, ob ein EKG-Befund vorliegt oder nicht.

Bei Patienten mit Prädisposition zu kardialen Arrhythmien (z. B. akuter Myokardischämie) sollte Moxifloxacin mit Vorsicht angewandt werden, da diese ein gesteigertes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes) und Herzstillstand entwickeln können (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel vermindern können, sollte Moxifloxacin mit Vorsicht angewandt werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche eine klinisch relevante Bradykardie verursachen können, sollte Moxifloxacin mit Vorsicht angewandt werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Frauen und ältere Patienten reagieren möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Medikationen wie z. B. Moxifloxacin. Daher ist besondere Vorsicht erforderlich.“

Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen“

„Ein additiver Effekt von Moxifloxacin und anderen QTc-Intervall-verlängernden Arzneimitteln auf die QT-Intervallverlängerung kann nicht ausgeschlossen werden. Dies könnte zu einem gesteigerten Risiko ventrikulärer Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Moxifloxacin mit folgenden Arzneimitteln kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3):

- Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Antipsychotika (z.B. Phenothiazin, Pimozid, Sertindol, Halopridol, Sultoprid)
- trizyklische Antidepressiva
- bestimmte antimikrobielle Wirkstoffe (Sparfloxacin, Erythromycin i.v., Pentamidin, Malariamittel, vor allem Halofantrin)
- bestimmte Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin)
- andere (Cisaprid, Vincamin i.v., Bepridil, Diphemanil)“

Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“

Für orale Formulierungen mit dem Wirkstoff Moxifloxacin

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000
„Herzerkrankungen	QT-Verlängerung bei Patienten mit Hypokaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	ventrikuläre Tachyarrhythmien Synkope (d.h. plötzliche und kurzfristige Bewusstlosigkeit)	unspezifische Arrhythmien Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4) Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.4)“

Für Formulierungen zur intravenösen Anwendung mit dem Wirkstoff Moxifloxacin

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000
Herzerkrankungen	QT-Verlängerung bei Patienten mit Hypokaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4), ventrikuläre Tachyarrhythmien	Synkope (d.h. plötzliche und kurzfristige Bewusstlosigkeit)	unspezifische Arrhythmien Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4) Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.4)

Abschnitt 4.9 „Überdosierung“

„Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden.“

Gebrauchsinformation

Abschnitt 2. „Was müssen Sie vor der Einnahme von < > beachten“

Abschnitt 2.1. „< > darf nicht eingenommen werden“

- „wenn Sie mit anormalen Herzrhythmen geboren wurden oder diese anderweitig bei Ihnen aufgetreten sind (sichtbar im EKG, einer elektrischen Aufzeichnung der Herzaktivität), Ihr Salzhaushalt im Blut gestört ist (insbesondere wenn der Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut erniedrigt ist), Ihr Herzrhythmus sehr langsam ist („Bradykardie“), bei Ihnen eine Herzschwäche vorliegt (Herzinsuffizienz), Sie in der Vergangenheit bereits einmal anormale Herzrhythmen hatten, oder Sie andere Arzneimittel einnehmen, die zu anormalen EKG-Veränderungen führen (siehe auch Abschnitt 2.3. *„Bei Einnahme mit anderen Arzneimitteln“*).
Der Grund dafür ist, dass < > die Weiterleitung von elektrischen Signalen im Herzen verzögern kann (Verlängerung des QT-Intervalls im EKG).“

Abschnitt 2.2. „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von < > ist erforderlich“

Unterabschnitt „Bevor Sie < > einnehmen“

- „< > kann die Weiterleitung von elektrischen Signalen im Herzen verzögern (Verlängerung des QT-Intervalls im EKG), insbesondere wenn Sie eine Frau oder ein älterer Patient sind. Wenn Sie derzeit Arzneimittel einnehmen, die Ihren Kaliumspiegel im Blut erniedrigen können, sprechen Sie bitte vor der Einnahme von < > mit Ihrem Arzt.“

Unterabschnitt „Während Sie < > einnehmen“

- „Falls Sie während der Behandlung **Herzklopfen oder einen unregelmäßigen Herzschlag** feststellen, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt. Dieser wird gegebenenfalls ein EKG ableiten, um Ihren Herzrhythmus zu bestimmen.“

Für orale Formulierungen

- „Das **Risiko für das Auftreten von Herzproblemen** kann mit Erhöhung der Dosis zunehmen. Daher sollte die empfohlene Dosierung eingehalten werden.“

Für Formulierungen zur intravenösen Anwendung

- „Das **Risiko für das Auftreten von Herzproblemen** kann mit Erhöhung der Dosis und der intravenösen Infusionsgeschwindigkeit zunehmen.“

Abschnitt 2.3. „Bei der Einnahme von < > mit anderen Arzneimitteln“

„Vor der Einnahme von < > beachten Sie bitte Folgendes:

- Wenn Sie < > gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die auf Ihr Herz wirken, einnehmen, erhöht sich das Risiko, dass sich Ihr Herzrhythmus verändert. Daher dürfen Sie < > nicht zusammen mit den folgenden Arzneimitteln einnehmen: Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Antipsychotika (z. B. Phenothiazine, Pimozid, Sertindol, Haloperidol, Sultoprid), trizyklische Antidepressiva, bestimmte Antiinfektiva (Sparfloxacin, intravenös verabreichtes Erythromycin, Pentamidin, Malariamittel, vor allem Halofantrin), bestimmte Antiallergika (Terfenadin, Astemizol, Mizolastin) und andere Arzneimittel (Cisaprid, intravenös gegebenes Vincamin, Bepridil, Diphemanil).

- Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Ihren Kaliumspiegel im Blut erniedrigen oder Ihren Herzschlag verlangsamen, da diese ebenfalls das Risiko für schwerwiegende Herzrhythmusstörungen während der Einnahme von < > erhöhen können.“

Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“

Für orale Formulierungen

„**Herz** (siehe Abschnitt 2. „Was müssen Sie vor der Einnahme von < > beachten“)

- Häufig:* Veränderung des Herzrhythmus (EKG) bei Patienten mit niedrigem Kaliumspiegel im Blut
- Gelegentlich:* Veränderung des Herzrhythmus (EKG), Herzklopfen, unregelmäßiger und schneller Herzschlag, Vorhofflimmern, Angina pectoris
- Selten:* anormal schneller Herzrhythmus, vorübergehende Bewusstlosigkeit
- Sehr selten:* anormaler Herzrhythmus, lebensbedrohlicher unregelmäßiger Herzschlag, Herzstillstand“

Für Formulierungen zur intravenösen Anwendung

„**Herz** (siehe Abschnitt 2. „Was müssen Sie vor der Einnahme von < > beachten“)

- Häufig:* Veränderung des Herzrhythmus (EKG) bei Patienten mit niedrigem Kaliumspiegel im Blut
- Gelegentlich:* Veränderung des Herzrhythmus (EKG), Herzklopfen, unregelmäßiger und schneller Herzschlag, anormal schneller Herzrhythmus, Vorhofflimmern, Angina pectoris
- Selten:* vorübergehende Bewusstlosigkeit
- Sehr selten:* anormaler Herzrhythmus, lebensbedrohlicher unregelmäßiger Herzschlag, Herzstillstand“

Gruppe 2: Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin

Die für erforderlich gehaltenen Ergänzungen der Produktinformationen lauten:

Fachinformation

Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

„Herzerkrankungen

Fluorchinolone, einschließlich < >, sollten nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die bekannte Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen, wie zum Beispiel:

- angeborenes Long-QT-Syndrom
- gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- unkorrigierte Störungen des Elektrolythaushaltes (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesämie)
- ältere Patienten
- Herzerkrankung (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

(siehe auch Abschnitte 4.2 „Ältere Patienten“, 4.5, 4.8 und 4.9).“

Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen“

„Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Wie andere Fluorchinolone auch, sollte < > nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4).“

Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“

Systemorganklasse	Häufigkeit unbekannt (aufgrund der vorliegenden Daten nicht abschätzbar)
„Herzkrankungen	ventrikuläre Arrhythmien und Torsades de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)“

Abschnitt 4.9 „Überdosierung“

„Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden.“

Gebrauchsinformation

Abschnitt 2 „Was müssen Sie vor der Einnahme von < > beachten“

Abschnitt 2.2 „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von < > ist erforderlich“

Unterabschnitt „Bevor Sie < > einnehmen“

„Herzprobleme

- Sie sollten dieses Arzneimittel nur unter Vorsicht anwenden wenn Sie mit einer Verlängerung des QT-Intervalls (sichtbar im EKG, einer elektrischen Aufzeichnung der Herzaktivität) geboren wurden oder diese bei Verwandten aufgetreten ist, Ihr Salzhaushalt im Blut gestört ist (insbesondere wenn der Kalium- oder Magnesiumspiegel im Blut erniedrigt ist), Ihr Herzrhythmus sehr langsam ist („Bradykardie“), bei Ihnen eine Herzschwäche vorliegt (Herzinsuffizienz), Sie in der Vergangenheit bereits einmal einen Herzinfarkt (Myokardinfarkt) hatten, Sie weiblich oder ein älterer Patient sind, oder Sie andere Arzneimittel einnehmen, die zu anormalen EKG-Veränderungen führen (siehe auch Abschnitt 2.3 „Bei Einnahme von < > mit anderen Arzneimitteln“).“

Abschnitt 2.3 „Bei der Einnahme von < > mit anderen Arzneimitteln“

„Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Ihren Herzrhythmus verändern: Arzneimittel aus der Gruppe der Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), trizyklische Antidepressiva, bestimmte Antibiotika aus der Gruppe der Makrolide, bestimmte Antipsychotika.“

Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“

„Herz

Häufigkeit unbekannt (aufgrund der vorliegenden Daten nicht abschätzbar):

anormal schneller Herzrhythmus, lebensbedrohlicher unregelmäßiger Herzschlag, Veränderung des Herzrhythmus (Verlängerung des QT-Intervalls, sichtbar im EKG, einer elektrischen Aufzeichnung der Herzaktivität).“

Gruppe 3: Enoxacin

Die für erforderlich gehaltenen Ergänzungen der Produktinformationen lauten:

Fachinformation

Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

„Herzkrankungen

Einige andere Substanzen aus der Klasse der Fluorchinolone sind mit Fällen von QT-Intervallverlängerungen assoziiert.“

Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“

Anmerkung: Dieser Abschnitt sollte mit den entsprechenden Häufigkeitsangaben ergänzt werden, wenn Fallberichte zu QT-Intervall-Verlängerungen vorliegen.

Gebrauchsinformation

Abschnitt 2 „Was müssen Sie vor der Einnahme von < > beachten“

Abschnitt 2.2 „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von < > ist erforderlich“

Unterabschnitt „Bevor Sie < > einnehmen“

„Herzprobleme

Da für andere Antibiotika aus dieser Klasse der Fluorchinolone Veränderungen des Herzrhythmus (sichtbar im EKG, einer elektrischen Aufzeichnung der Herzaktivität) berichtet wurden, informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit einen anormalen Herzrhythmus hatten.“

Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“

Anmerkung: Dieser Abschnitt sollte mit den entsprechenden Häufigkeitsangaben ergänzt werden, wenn Fallberichte zu QT-Intervall-Verlängerungen vorliegen.

Weiteres Vorgehen

Ein weiteres Vorgehen nach dem Stufenplan und damit ein fristgebundener Bescheid kann vermieden werden, wenn dem BfArM unter Bezug auf das oben genannte Aktenzeichen **innerhalb der Anhörungsfrist** verbindlich mitgeteilt wird, dass die oben beschriebenen **ergänzenden** Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen wörtlich übernommen werden oder bereits wörtlich übernommen worden sind.

Da es sich um **ergänzende** Änderungen handelt, dürfen insbesondere zusätzlich gelistete Nebenwirkungen nicht gestrichen werden. Den Änderungen **widersprechende Textstellen sind zu streichen**.

Bei Änderungsanzeigen nach § 29 AMG oder Variations, Typ Ib, die auf dem üblichen Weg und möglichst in elektronischer Form eingereicht werden sollten, sollten die folgenden Funktionsstruktur-Nummern verwendet werden, wenn die Texte aus dieser Anhörung wörtlich übernommen wurden und keine weiteren Änderungen vorgenommen wurden. Dies ist per Unterschrift zu bestätigen.

- FQ und QT, Gruppe 1 (Moxifloxacin): Nr. 4008
- FQ und QT, Gruppe 2 (Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin): Nr. 4011
- FQ und QT, Gruppe 3 (Enoxacin): Nr. 4025

Im Antragsformular für Variations sollte unter der Rubrik „Background“ der folgende Satz verwendet werden:

“DECLARATION FOR GERMAN SPC AND PIL

We confirm, that the German translation given by BfArM in the “Stufenplanverfahren FQ and QT” (http://www.bfarm.de/clin_012/nn_1160684/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/...> FQ und QT) is taken word by word for the Summary of Product Characteristics and Package Leaflet in DE.”

Abweichungen von den in dieser Anhörung genannten Texten sind **ohne** Funktions-Struktur-Nummer unter Verwendung des oben genannten Aktenzeichens einzureichen. Sie sind zu begründen.

Wir weisen darauf hin, dass die Inhaber von Arzneimittelzulassungen aufgrund der Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verpflichtet sind, unabhängig von einschränkenden Entscheidungen der Bundesoberbehörde im Rahmen ihrer Eigenverantwortung ihre Produkte nach dem jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand herzustellen und mit diesem Standard in den Verkehr zu bringen sowie eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen zum frühest möglichen Zeitpunkt durchzuführen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. A. Thiele

(Anlage)