



Durchschrift

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

pharmazeutische Unternehmer
mit DE=RMS, nat. Zul.

nachrichtlich:

Stufenplanbeteiligte,
pharmazeutische Unternehmer
mit Zulassungen DE=CMS

ABTEILUNG Pharmakovigilanz
BEARBEITET VON Birgit Folgmann
TEL +49 (0)228 99 307-5648
E-MAIL Birgit.Folgmann@bfarm.de

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-0
FAX +49 (0)228 99 307-5207
E-MAIL poststelle@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 28. März 2019
GESCHZ 75.02-3822-V-18245-8001/19

SKNR 6513

Stichwort Fluorchinolone (lang anhaltende UAW)

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

Fluorchinolone –langanhaltende und beeinträchtigende Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem;

Umsetzung des Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission C(2019)2050 final vom 11.3.2019

Betroffene Wirkstoffe: Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin

Betroffene Darreichungsformen: oral, intravenös

Betroffene Arzneimittel: siehe Anlage 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu allen in der EU zugelassenen Chinolonen und Fluorchinolonen in der systemischen Anwendung und dem Risiko für das Auftreten lang anhaltender und beeinträchtigender Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem (EMEA/H/A-31/1452) liegt nun der Durchführungsbeschluss der EU-Kommission vor (C(2019)2050). Bitte beachten Sie, dass die Bewertung in diesem Verfahren sich auf alle in der EU zugelassenen Arzneimittel und Indikationen bezog und daher auch solche Arzneimittel und Indikationen berücksichtigt hat, die in Deutschland nicht zugelassen sind oder waren.

Zur nationalen Umsetzung ergeht hiermit der folgende

Bescheid

1. Widerruf von Indikationen

Folgende **Anwendungsgebiete*** für die in der Anlage 1 des Bescheides genannten Arzneimittel werden zum 30. April 2019 widerrufen:

Tabelle 1: Widerruf von Indikationen*

Pharyngitis-Tonsillitis <ul style="list-style-type: none"> • Pharyngitis • Tonsillitis
Laryngitis
Akute Bronchitis
Prophylaxe von Reisediarrhö <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe einer infektiösen Gastroenteritis (Reisediarrhö) • Vorbeugung einer Reisediarrhö
Präoperative Vorbereitungen bei chronischer Otitis media cholesteatomatosa und chronischer Otitis, die sich auf den Knochen ausbreitet
Sepsis
Selektive Dekontamination des Gastrointestinaltraktes bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem
Vorbeugung von Exazerbationen bei Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe von häufigen, rezidivierenden Harnwegsinfektionen • Langzeitprophylaxe von rezidivierenden Harnwegsinfektionen • Prophylaxe von sich häufig wiederholenden Infektionen der Harnwege • Vorbeugung von systemischen Harnwegsinfektionen • Prophylaxe von systemischen Harnwegsinfektionen
Vorbeugung einer Infektion bei chirurgischen Eingriffen <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe nach Operationen oder Eingriffen am Urogenitaltrakt <ul style="list-style-type: none"> ○ Prophylaxe nach Operationen oder Eingriffen am Urogenitaltrakt ○ Prophylaxe von rezidivierenden Harnwegsinfektionen nach transurethraler Resektion oder transrektaler Prostatabiopsie
Vaginale Infektionen
Meningitis
Infektion des Liquors cerebrospinalis
Endokarditis
Nosokomiale Pneumonie
Otitis externa

* die in Tabelle 1 aufgeführten widerrufenen Anwendungsgebiete/Indikationen beziehen sich zum Teil spezifisch auf einzelne Chinolone oder Fluorchinolone, welche in einigen EU-Ländern, jedoch nicht in Deutschland zugelassen sind (z.B. Pefloxacin und die Indikationen „Endokarditis“ und „Nosokomiale Pneumonie“). Entsprechend besteht für die in Deutschland zugelassenen fluorochinolonhaltigen Arzneimittel lediglich die Notwendigkeit einer Streichung von entsprechenden Indikationen, wenn diese aktuell Bestandteil der Zulassung sind.

2. Änderungen in den Fach- und Gebrauchsinformationen

Die **Zulassungen** für die in der Anlage 1 des Bescheides genannten Arzneimittel werden zum 30. April 2019 wie folgt **geändert**:

2.1. Indikationen

Abschnitt 4.1 der Fachinformation und Abschnitt 1 der Gebrauchsinformation

Grundsätzlich gilt:

- Indikationen, für die bisher Zulassungen bestehen, dürfen im Rahmen dieses Bescheides nicht erweitert werden.
- Es sind keine Indikationen zulässig, die über die im Folgenden dargestellten hinausgehen.
- Es dürfen keine über das Originator-Arzneimittel hinausgehenden Indikationen in Anspruch genommen werden.
- Grundsätzlich sollte darauf geachtet werden, dass Änderungen in der Formulierung der Indikationen im Abschnitt 4.1 auch im Abschnitt 4.2 und weiteren Abschnitten der Fachinformation umgesetzt werden.
- Sämtliche Änderungen gelten sowohl für den Oberbegriff als auch für die Unterüberschriften (soweit vorhanden)

Zusätzlich zu den unten aufgeführten Änderungen ist der folgende Satz **für alle Arzneimittel**, die Chinolone und Fluorchinolone enthalten, am **Ende des Abschnitts 4.1** der Fachinformation aufzunehmen:

„Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.“

2.1.1. Last line-Indikationen

Für die in der Tabelle 2.1.1. aufgeführten Indikationen ist in der Fachinformation und in der Gebrauchsinformation der folgende Satz voranzustellen:

„Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden“.

Für die in der folgenden Tabelle aufgeführten Indikationen sollte in der Fachinformation der **vorangestellte Oberbegriff** (z.B. „Unkomplizierte Zystitis“) verwendet werden.

In der Gebrauchsinformation sollten diese Indikationen durch die Zulassungsinhaber in patientenfreundlicher Sprache abgebildet werden (*European Commission Guideline on the Readability of the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use Rev, 1*).

Tabelle 2.1.1: Last line Indikationen

<p>Unkomplizierte Zystitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leichte, unkomplizierte akute Zystitis • Akute Zystitis bei Frauen • Leichte, unkomplizierte akute Zystitis bei erwachsenen Frauen in der Prämenopause • Rezidivierende Zystitis bei Frauen • Akute unkomplizierte Infektion der unteren Harnwege (leichte Zystitis)
<p>Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich chronischer Bronchitis • Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis • Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung
<p>Akute bakterielle Rhinosinusitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Sinusitis • Akute bakterielle Sinusitis
<p>Akute Otitis media</p>

2.1.2. *Änderungen im Wortlaut der Indikationen*

Folgende Indikationen sind wie unten dargestellt in der Fachinformation umzuformulieren.

Für den entsprechenden Abschnitt 1 der Gebrauchsinformation sollten diese Indikationen durch die Zulassungsinhaber in patientenfreundlicher Sprache abgebildet werden (*European Commission Guideline on the Readability of the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use Rev, 1*).

2.1.2.1. Ciprofloxacin:

Tabelle 2.1.2.1. Änderungen im Wortlaut der Indikation (Ciprofloxacin)

Bisherige Anwendungsgebiete in Produktinformationstexten von Arzneimitteln, die Ciprofloxacin enthalten	Empfohlener Wortlaut
Erwachsene	
<ul style="list-style-type: none"> • Urethritis und Zervizitis durch Fluorchinolon-empfindliche Bakterien verursacht 	<ul style="list-style-type: none"> • Gonokokken-Urethritis und -Zervizitis durch empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursacht
<ul style="list-style-type: none"> • Knochen- und Gelenkinfektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionen der Knochen und Gelenke
<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von Infektionen bei neutropenischen Patienten • Infektion bei immunsupprimierten Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacin kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber angewendet werden, wenn der Verdacht besteht, dass das Fieber durch eine bakterielle Infektion verursacht ist
<ul style="list-style-type: none"> • Harnwegsinfektion 	<ul style="list-style-type: none"> • Unkomplizierte akute Zystitis <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i> • Akute Pyelonephritis • Komplizierte Harnwegsinfektionen • Bakterielle Prostatitis
Kinder und Jugendliche	
<ul style="list-style-type: none"> • Durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose 	<ul style="list-style-type: none"> • Durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> verursachte bronchopulmonale Infektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose
<ul style="list-style-type: none"> • Komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis

2.1.2.2. Levofloxacin:

Tabelle 2.1.2.2. Änderungen im Wortlaut der Indikation (Levofloxacin)

Bisherige Anwendungsgebiete der Kategorie 1 in Produktinformationstexten von Levofloxacin	Empfohlener Wortlaut für Anwendungsgebiete der Kategorie 1
<ul style="list-style-type: none"> Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Akute Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)
<ul style="list-style-type: none"> Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (Last line) 	<ul style="list-style-type: none"> Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i>
<ul style="list-style-type: none"> Haut- und Weichteilinfektionen Haut- und Weichgewebeeinfektionen 	Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen / Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i>

2.1.2.3. Moxifloxacin

Tabelle 2.1.2.3. Änderungen im Wortlaut der Indikation (Moxifloxacin)

Bisherige Anwendungsgebiete der Kategorie 1 in Produktinformationstexten von Moxifloxacin	Empfohlener Wortlaut für Anwendungsgebiete der Kategorie 1
<ul style="list-style-type: none"> Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis (Last line) 	<ul style="list-style-type: none"> Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis

Bisherige Anwendungsgebiete der Kategorie 1 in Produktinformationstexten von Moxifloxacin	Empfohlener Wortlaut für Anwendungsgebiete der Kategorie 1
	<i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i>

2.1.2.4. Norfloxacin:

Tabelle 2.1.2.4. Änderungen im Wortlaut der Indikation (Norfloxacin)

Bisherige Anwendungsgebiete in Produktinformationstexten von Arzneimitteln, die Norfloxacin enthalten	Empfohlener Wortlaut
<ul style="list-style-type: none"> • Akute Harnwegsinfektionen bei Männern <ul style="list-style-type: none"> ○ Akute Harnwegsinfektionen bei Männern ○ Akute Infektion der unteren Harnwege bei Männern 	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Harnwegsinfektion bei Männern
<ul style="list-style-type: none"> • Unkomplizierte Pyelonephritis <ul style="list-style-type: none"> ○ Unkomplizierte Pyelonephritis ○ Akute unkomplizierte Pyelonephritis bei Frauen 	<ul style="list-style-type: none"> • Unkomplizierte akute Pyelonephritis
<ul style="list-style-type: none"> • Komplizierte Zystitis <ul style="list-style-type: none"> ○ Chronische Zystitis bei Frauen 	<ul style="list-style-type: none"> • Komplizierte akute Zystitis
<ul style="list-style-type: none"> • Prostatitis <ul style="list-style-type: none"> ○ Prostatitis ○ Chronische bakterielle Prostatitis ○ Akute Prostatitis, verursacht durch <i>Escherichia coli</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Prostatitis
<ul style="list-style-type: none"> • Gonorrhoe <ul style="list-style-type: none"> ○ Gonorrhoe ○ Unkomplizierte Gonorrhoe ○ Gonorrhoeische Urethritis, Pharyngitis, Proktitis oder Zervizitis durch <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, unabhängig von der Penicillase-Produktion ○ Gonorrhoeische Urethritis ohne Anzeichen einer Ausbreitung ins Becken bei Männern 	<ul style="list-style-type: none"> • Gonorrhoeische Urethritis und Zervizitis durch empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursacht

Bisherige Anwendungsgebiete in Produktinformationstexten von Arzneimitteln, die Norfloxacin enthalten	Empfohlener Wortlaut
<ul style="list-style-type: none"> ○ Zervikale Gonorrhoe ohne Anzeichen einer Ausbreitung ins Becken ○ Urethrale und zervikale Gonorrhoe ○ Gonorrhoe (Urethritis und Zervizitis) 	
<ul style="list-style-type: none"> ● Gastroenteritis <ul style="list-style-type: none"> ○ Bakterielle Gastroenteritis ○ Gastroenteritis ○ Akute bakterielle Gastroenteritis ○ Bakterielle Enteritis ○ Akute bakterielle Gastroenteritis mit einer durch Stuhlkultur und Laboruntersuchungen bestätigten Empfindlichkeit der verursachenden Organismen gegen NOROCIN 	<ul style="list-style-type: none"> ● Infektionen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Reisediarrhoe)
<ul style="list-style-type: none"> ● Immunsupprimierte Patienten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektionen bei neutropenischen Patienten (als Prophylaxe) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Prophylaxe von bakteriellen Infektionen bei neutropenischen Patienten
<ul style="list-style-type: none"> ● Zystitis <ul style="list-style-type: none"> ○ Zystitis ○ Akute und chronische Zystitis bei Frauen 	<ul style="list-style-type: none"> ● Unkomplizierte akute Zystitis. <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i> ● Komplizierte akute Zystitis
<ul style="list-style-type: none"> ● Untere Harnwegsinfektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Untere Harnwegsinfektionen 	<ul style="list-style-type: none"> ● Unkomplizierte akute Zystitis. <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i> ● Urethritis, einschließlich durch empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursachte Fälle ● Komplizierte akute Zystitis

Bisherige Anwendungsgebiete in Produktinformationstexten von Arzneimitteln, die Norfloxacin enthalten	Empfohlener Wortlaut
<ul style="list-style-type: none"> • Harnwegsinfektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Harnwegsinfektionen ○ Komplizierte wie auch unkomplizierte Infektionen der oberen und unteren Harnwege: Zystitis, Pyelitis, Zystopyelitis ○ Obere und untere Harnwegsinfektionen, einschließlich Zystitis, Pyelitis und Zystopyelitis durch Norfloxacin-empfindliche Bakterien verursacht ○ Komplizierte und unkomplizierte Harnwegsinfektionen ○ Akute Harnwegsinfektionen bei Männern ○ Sonstige untere Harnwegsinfektionen einschließlich Prostatainfektionen sowie obere Harnwegsinfektionen mit empfindlichen Bakterien, bei Erwachsenen (d. h. andere als unkomplizierte akute Zystitis) ○ Akute (ausgenommen akute Pyelonephritis) und chronische (ausgenommen chronische komplizierte Pyelonephritis) Infektionen der Harnwege, durch empfindliche Mikroorganismen verursacht ○ Akute und chronische Harnwegsinfektionen, unkompliziert (Zystitis, Pyelitis) und kompliziert, ausgenommen komplizierte Pyelonephritis, akut oder chronisch ○ Akute Infektion der unteren Harnwege bei Männern ○ Akute untere Harnwegsinfektion bei Männern 	<ul style="list-style-type: none"> • Unkomplizierte akute Zystitis. <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i> • Urethritis, einschließlich durch empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursachte Fälle • Komplizierte Harnwegsinfektionen (ausgenommen komplizierte Pyelonephritis) • Komplizierte akute Zystitis
<ul style="list-style-type: none"> • Harnwegs- und ähnliche Infektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Komplizierte und unkomplizierte, akute und chronische, obere und untere Harnwegsinfektionen. Zu diesen Infektionen gehören: Zystitis, Pyelitis, chronische Prostatitis und Infektionen im 	<ul style="list-style-type: none"> • Unkomplizierte akute Zystitis. <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen</i>

Bisherige Anwendungsgebiete in Produktinformationstexten von Arzneimitteln, die Norfloxacin enthalten	Empfohlener Wortlaut
<p>Zusammenhang mit urologischen chirurgischen Eingriffen, neurogener Blase oder Nephrolithiasis (ausgenommen akute und chronische komplizierte Pyelonephritis), verursacht durch Norfloxacin-empfindliche Bakterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Obere und untere, komplizierte und unkomplizierte, akute und chronische Harnwegsinfektionen. Zu diesen Infektionen gehören Zystitis, Pyelitis, chronische Prostatitis und solche Harnwegsinfektionen im Zusammenhang mit urologischen chirurgischen Eingriffen, neurogener Blase oder Nephrolithiasis, verursacht durch [Name des Arzneimittels]-empfindliche Bakterien ○ Obere und untere, komplizierte und unkomplizierte, akute und chronische Harnwegsinfektionen. Zu diesen Infektionen gehören Zystitis, Pyelitis, Pyelozystitis, Pyelonephritis, chronische Prostatitis, Epididymitis und solche Harnwegsinfektionen im Zusammenhang mit urologischen chirurgischen Eingriffen, neurogener Blase oder Nephrolithiasis, verursacht durch [Name des Arzneimittels]-empfindliche Bakterien 	<p><i>üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Prostatitis • Epididymo-Orchitis, einschließlich durch empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursachte Fälle • Urethritis, einschließlich durch empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursachte Fälle • Komplizierte Harnwegsinfektionen (ausgenommen komplizierte Pyelonephritis) • Komplizierte akute Zystitis
<p>Medizinisch inkorrekte Anwendungsgebiete</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe von systemischen Harnwegsinfektionen • Vorbeugung von systemischen Harnwegsinfektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Perioperative Prophylaxe bei invasiven urologischen Eingriffen

2.1.2.5. Ofloxacin:

Tabelle 2.1.2.5. Änderungen im Wortlaut der Indikation (Ofloxacin)

Bisherige Anwendungsgebiete in Produktinformationstexten von Arzneimitteln, die Ofloxacin enthalten	Empfohlener Wortlaut
<ul style="list-style-type: none"> • Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen
<ul style="list-style-type: none"> • Prostatitis, Epididymo-Orchitis <ul style="list-style-type: none"> ○ Chronische bakterielle Prostatitis (kompliziert oder unkompliziert) ○ Prostatitis durch <i>E. coli</i> ○ Prostatitis, Epididymo-Orchitis ○ Prostatitis, Infektion der Nebenhoden und Hoden ○ Schwere Prostatitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Prostatitis, Epididymo-Orchitis
<ul style="list-style-type: none"> • Beckenentzündung, in Kombinationsbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ○ Akute Beckenentzündung ○ Beckenentzündung, in Kombinationsbehandlung ○ Infektion des Beckenraums bei Frauen (in Kombination mit anderen Antibiotika) ○ Entzündliche Erkrankung des Beckens, in Kombinationsbehandlung ○ Infektion des oberen Genitaltrakts bei Frauen (siehe Abschnitt 4.4) (kompliziert oder unkompliziert) ○ Infektionen der oberen gynäkologischen Organe, einschließlich Infektionen verursacht durch empfindliche Stämme von <i>Neisseria gonorrhoeae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Entzündliche Erkrankung des Beckens, in Kombination mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen
<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis aufgrund der oben erwähnten urogenitalen Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Urosepsis (gilt nur für die i.v. Formulierung)
<ul style="list-style-type: none"> • Unkomplizierte Zystitis (Last line) <ul style="list-style-type: none"> ○ Unkomplizierte Zystitis ○ Unkomplizierte Zystitis (sollte nur angewendet werden, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als ungeeignet erachtet werden) 	<ul style="list-style-type: none"> • Unkomplizierte Zystitis <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen</i>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Unkomplizierte Zystitis (XX sollte nur angewendet werden, wenn die antibakterielle Behandlung, die als Therapie der ersten Wahl gilt, für ungeeignet erachtet wird) 	<p><i>werden, für ungeeignet erachtet werden.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Urethritis (Last line) <ul style="list-style-type: none"> ○ Urethritis (sollte nur angewendet werden, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als ungeeignet erachtet werden) ○ Urethritis (XX sollte nur angewendet werden, wenn die antibakterielle Behandlung, die als Therapie der ersten Wahl gilt, für ungeeignet erachtet wird) 	<ul style="list-style-type: none"> • Urethritis <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Knochen- und Gelenkinfektionen Last line) <ul style="list-style-type: none"> ○ Knochen- und Gelenkinfektionen: wie z. B. Osteomyelitis oder septische Arthritis (kompliziert oder unkompliziert) ○ Infektionen der Knochen (Ostitis, Osteomyelitis) ○ Knochen- und Gelenkinfektionen ○ Gram-negative Infektion der Knochen und Gelenke ○ Knocheninfektionen (wie z. B. Osteomyelitis und Infektion von orthopädischem Material/Implantaten, insbesondere bei Anwendung zusammen mit anderen Antibiotika wie Rifampicin) ○ Behandlungsalternative für Knochen- und Gelenkinfektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Knochen- und Gelenkinfektionen <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Haut- und Weichteilinfektionen (Last line) 	<ul style="list-style-type: none"> • Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Akute Sinusitis (Last line) 	<ul style="list-style-type: none"> • Akute bakterielle Sinusitis <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn</i>

	<i>andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (Last line) 	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich Bronchitis <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Ambulant erworbene Pneumonie (Last line) <ul style="list-style-type: none"> ○ Ambulant erworbene Pneumonie ○ Ambulant erworbene Pneumonie (Ofloxacin sollte nur angewendet werden, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als ungeeignet erachtet werden) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ambulant erworbene Pneumonie <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung von Infektionen, die durch Ofloxacin-empfindliche Erreger verursacht werden (Infektionsprophylaxe bei Patienten mit deutlich geschwächter körpereigener Abwehr von Infektionen [z. B. im neutropenischen Zustand]) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe von bakteriellen Infektionen bei neutropenischen Patienten
<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-gonorrhöische Urethritis und Zervizitis <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht-gonorrhöische Urethritis und Zervizitis ○ Akute nicht-gonorrhöische Urethritis und Zervizitis, verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i> ○ Kombinationstherapie zur Behandlung von zervikalen Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-gonorrhöische Urethritis und Zervizitis
<ul style="list-style-type: none"> • Gonorrhöe <ul style="list-style-type: none"> ○ Gonorrhöe 	<ul style="list-style-type: none"> • Gonorrhöische Urethritis und Zervizitis, verursacht durch

<ul style="list-style-type: none"> ○ Gonorrhöische und nicht-gonorrhöische Urethritis und Zervizitis (kompliziert oder unkompliziert) ○ Unkomplizierte urethrale und zervikale Gonorrhöe ○ Unkomplizierte akute gonorrhöische Urethritis und Zervizitis ○ Gonorrhöische Urethritis verursacht durch empfindliche Stämme von <i>Neisseria gonorrhoeae</i> und nicht-gonorrhöische Urethritis 	empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<ul style="list-style-type: none"> ● Chlamydia 	<ul style="list-style-type: none"> ● Nicht-gonorrhöische Urethritis und Zervizitis
<ul style="list-style-type: none"> ● Tuberkulose 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tuberkulose, in Kombinationsbehandlung
<ul style="list-style-type: none"> ● Chronische Sinusitis 	<ul style="list-style-type: none"> ● Akute Exazerbation einer chronischen Sinusitis <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i>
<ul style="list-style-type: none"> ● Superinfektion einer chronischen Otitis (jeglicher Art) und der Höhlen nach Mastoidektomie 	<ul style="list-style-type: none"> ● Chronische eitrige Otitis media
<ul style="list-style-type: none"> ● Bakterielle Gastroenteritis <ul style="list-style-type: none"> ○ Bakterielle Gastroenteritis ○ Bakterielle Enteritis ○ Intestinale Infektionen ○ Bakteriell bedingte Diarrhoen, wenn diese einer antibiotischen Behandlung bedürfen 	<ul style="list-style-type: none"> ● Infektionen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Reisediarrhoe) <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i>
<ul style="list-style-type: none"> ● Abdominale und hepatobiliäre Infektion <ul style="list-style-type: none"> ○ Abdominelle und hepatobiliäre Infektion ○ Intraabdominale Infektion ○ Intraabdominale Infektionen und Infektionen der Gallenwege ○ Infektionen der Bauchhöhle, einschließlich des Beckenraums 	<ul style="list-style-type: none"> ● Komplizierte intraabdominale Infektionen

<ul style="list-style-type: none"> ○ Bauchhöhleninfektionen einschließlich des Beckenknochens ○ Infektionen des Bauchraums und des kleinen Beckens • Cholangitis 	
<ul style="list-style-type: none"> • Postexpositionsprophylaxe und kurative Behandlung von Milzbrand 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalation von Milzbrandserregern: Postexpositionsprophylaxe und kurative Behandlung
<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung/Prophylaxe von Ofloxacinempfindlichen bakteriellen Infektionen bei Patienten mit geschwächter körpereigener Abwehr (z. B. neutropenische Patienten) 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von bakteriellen Infektionen bei neutropenischen Patienten • Prophylaxe von bakteriellen Infektionen bei neutropenischen Patienten
<ul style="list-style-type: none"> • Harnwegsinfektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Harnwegsinfektion ○ Obere und untere Harnwegsinfektionen ○ Obere und untere Harnwegsinfektionen, kompliziert oder nicht ○ Infektionen der oberen und unteren Harnwege ○ Obere und untere, akute und chronische Harnwegsinfektionen ○ Komplizierte und unkomplizierte Harnwegsinfektionen (Zystitis und Pyelonephritis) ○ Obere und untere Harnwegsinfektionen verursacht durch Bakterien wie <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>Proteus</i>, <i>P. aeruginosa</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Unkomplizierte akute Zystitis <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i> • Akute Pyelonephritis • Komplizierte Harnwegsinfektionen
<ul style="list-style-type: none"> • Untere Harnwegsinfektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Akute und chronische untere Harnwegsinfektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Unkomplizierte akute Zystitis <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i> • Komplizierte Harnwegsinfektionen
<ul style="list-style-type: none"> • Sinusitis <ul style="list-style-type: none"> ○ Sinusitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Akute bakterielle Sinusitis <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur</i>

	<p><i>angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronische bakterielle Sinusitis
<ul style="list-style-type: none"> • Atemwegsinfektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Akute, chronische oder rezidivierende Atemwegsinfektionen; vorrangig – akute Otitis media, Otitis externa, Sinusitis, Pharyngitis und Laryngitis ○ Akute, chronische oder rezidivierende Atemwegsinfektionen, verursacht durch <i>Haemophilus influenzae</i> oder andere Gram-negative oder multiresistente Erreger sowie durch <i>Staphylococcus aureus</i> ○ Atemwegsinfektionen (ausgenommen Infektionen, die durch Pneumokokken bedingt sind oder bei denen dies vermutet wird) ○ Schwere Atemwegsinfektionen, verursacht durch Gram-negative Bakterien und empfindliche Staphylokokken ○ Untere Atemwegsinfektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich chronischer Bronchitis <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i> • Ambulant erworbene Pneumonie <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonale Infektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Pulmonale Infektionen (wie z. B.: akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Exazerbation einer zystischen Fibrose, nosokomiale Pneumonie, Lungentuberkulose durch resistente Mykobakterien, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten [Reserve-Antituberkulotikum]) 	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich chronischer Bronchitis <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i> • Ambulant erworbene Pneumonie

	<p><i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungentuberkulose durch resistente Mykobakterien verursacht, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten (Reserve-Antituberkulotikum)
<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie <ul style="list-style-type: none"> ○ Pneumonie, insbesondere wenn sie durch sogenannte „problematische“ Keime verursacht wird, wie z. B.: <i>E. coli</i>, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Legionella oder Staphylococcus ○ Pneumonie, insbesondere wenn sie durch Bakterien wie z.B. <i>Escherichia coli</i>, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Legionella oder Staphylococcus verursacht wird 	<p>Ambulant erworbene Pneumonie.</p> <p><i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Vereiterung der Bronchien, ohne parenchymale Läsionen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei chronischer Bronchitis während rezidivierender Exazerbationen • Vereiterung der Bronchien, ohne parenchymale Läsionen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei Risikopatienten (chronischer Alkoholismus, Raucher, Patienten über 65 Jahre) 	<p>Akute Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einschließlich chronischer Bronchitis. <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Hals-, Nasen-, Ohreninfektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Hals-, Nasen-, Ohreninfektionen (ausgenommen akute Tonsillitis) 	<ul style="list-style-type: none"> • Akute bakterielle Sinusitis <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische bakterielle Sinusitis • Akute Otitis media <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i> • Chronische eitrige Otitis media
<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Hals-, Nasen-, Ohreninfektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere chronische HNO-Infektionen, verursacht durch Gram-negative Bakterien und empfindliche Staphylokokken ○ Chronische und rezidivierende Infektionen von Nase, Hals und Ohren, nur wenn sie durch Gram-negative Erreger, einschließlich Pseudomonas, oder durch Staphylokokken verursacht werden ○ Chronische und rezidivierende Infektionen von Hals, Nase und Ohren, insbesondere wenn sie durch Gram-negative Bakterien, einschließlich Pseudomonas, oder durch Staphylokokken verursacht sind ○ Hals-, Nasen-, Ohren-(HNO-)Infektionen (z. B.: chronische Sinusitis, Superinfektion bei chronischer Otitis, Prophylaxe von Infektionen nach Operationen am Innenohr) ○ Chronische und rezidivierende otorhinolaryngologische Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische bakterielle Sinusitis • Chronische eitrige Otitis media
<ul style="list-style-type: none"> • Genitaltraktinfektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektionen der Geschlechtsorgane ○ Infektionen der Genitalien ○ Schwere Genitaltraktinfektionen, hervorgerufen durch gramnegative Bakterien und empfindliche Staphylokokken 	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Prostatitis, Epididymo-Orchitis, einschließlich durch empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursachte Fälle • Urethritis und Zervizitis, einschließlich durch

	empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursachte Fälle
<ul style="list-style-type: none"> • Gynäkologische Infektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Gynäkologische Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Urethritis und Zervizitis, einschließlich durch empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursachte Fälle • Entzündliche Erkrankungen des Beckens, einschließlich durch empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursachte Fälle
<ul style="list-style-type: none"> • Haut- und Weichteilinfektionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Haut- und Weichteilinfektionen ○ Gram-negative Infektion der Haut und Weichteile ○ Haut- und Weichteilinfektionen oder Infektionen von Traumata durch Keime wie z. B. <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>P. mirabilis</i> und <i>P. vulgaris</i>, <i>Providencia</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>S. aureus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen <i>Bei [Anwendungsgebiet] sollte [Name des Arzneimittels] nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.</i>

2.2. Warnhinweise

In den Abschnitt 4.4 der Fachinformation und in den Abschnitt der 2 der Gebrauchsinformation sind für die in der Anlage 1 des Bescheides genannten Arzneimittel die Texte nach Anhang III des oben genannten Beschlusses der Europäischen Kommission im Wortlaut gemäß den dort gegebenen Erläuterungen zu übernehmen (siehe Anlage 2 des Bescheides).

Sofern die derzeitigen Texte Angaben enthalten, die den neu aufzunehmenden Texten inhaltlich widersprechen, sind sie zu streichen.

2.2.1. Fachinformation:

Der folgende neue Warnhinweis ist am Anfang des Abschnitts mit Warnhinweisen zu Sicherheitsrisiken einzufügen:

„Die Anwendung von [INN] sollte bei Patienten vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit [INN] sollte nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).“

[...]

Der folgende Warnhinweis ist aufzunehmen:

„Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Chinolone und Fluorchinolone erhielten, von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. [INN] sollte bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.“

Der Warnhinweis zu Tendinopathien/Sehnenerkrankungen ist wie folgt einzufügen/zu ändern:

„Tendinitis und Sehnenruptur

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde. Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte daher vermieden werden.

Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z. B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit [INN] beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.“

Bei systemisch verabreichten Arzneimitteln, die Levofloxacin enthalten, sollte die Auflistung der Risikofaktoren im ersten oben aufgeführten Satz zusätzlich beinhalten „bei Patienten, die Tagesdosen von 1.000 mg Levofloxacin erhalten“.

Der Warnhinweis zu peripheren Neuropathien ist wie folgt einzufügen/zu ändern:

„Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit [INN] behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).“

2.2.2. Gebrauchsinformation:

Der folgende neue Warnhinweis ist aufzunehmen:

Bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden

„Sie sollten Fluorchinolon-/Chinolon-Antibiotika, einschließlich [Name des Arzneimittels], 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.“

Der bisherige Warnhinweis zu Tendinopathien/Sehnenerkrankungen ist hinsichtlich Risikofaktoren, der Zeit bis zum Auftreten und der Notwendigkeit einer Überwachung der Patienten zu ändern und sollte mindestens die folgenden Informationen beinhalten (oder ein neuer Warnhinweis sollte aufgenommen werden, falls fehlend):

Wenn Sie dieses Arzneimittel bereits anwenden

„Schmerzen und Schwellungen in den Gelenken und Entzündungen oder Risse der Sehnen können selten auftreten. Das Risiko hierfür ist bei Ihnen erhöht, wenn Sie älter sind (über 60 Jahre), ein Organtransplantat erhalten haben, unter Nierenproblemen leiden oder wenn Sie gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Entzündungen und Risse der Sehnen können innerhalb der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn und sogar noch bis zu mehrere Monate nach Absetzen der <Name des Arzneimittels>-Behandlung auftreten. Beim ersten Anzeichen von Schmerz oder Entzündung einer Sehne (zum Beispiel in Fußknöchel, Handgelenk, Ellenbogen, Schulter oder Knie) beenden Sie die Anwendung von <Name des Arzneimittels>, wenden Sie sich an Ihren Arzt und stellen Sie den schmerzenden Bereich ruhig. Vermeiden Sie jede unnötige Bewegung, da dies das Risiko eines Sehnenrisses erhöhen kann.“

Ein neuer oder bisheriger Warnhinweis zu peripheren Neuropathien sollte mindestens die folgenden Informationen beinhalten:

„Selten können bei Ihnen Symptome einer Nervenschädigung (Neuropathie) auftreten, wie Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl und/oder Schwäche, insbesondere in den Füßen und Beinen oder Händen und Armen. Beenden Sie in diesem Fall die Anwendung von <Name des Arzneimittels> und informieren Sie umgehend Ihren Arzt, um die Entstehung einer möglicherweise bleibenden Schädigung zu vermeiden.“

Der folgende neue Warnhinweis ist aufzunehmen:

„Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise bleibende schwerwiegende Nebenwirkungen

Fluorchinolon-/Chinolon-Antibiotika, einschließlich [Name des Arzneimittels], wurden mit sehr seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen in Verbindung gebracht, von denen einige lang anhaltend (über Monate oder Jahre andauernd), die Lebensqualität beeinträchtigend oder möglicherweise bleibend sind. Dazu gehören Sehnen-, Muskel- und Gelenkschmerzen der oberen und unteren Gliedmaßen, Schwierigkeiten beim Gehen, ungewöhnliche Empfindungen wie Kribbeln, Prickeln, Kitzeln, Taubheitsgefühl oder Brennen (Parästhesie), sensorische Störungen

einschließlich Beeinträchtigung des Seh-, Geschmacks-, Riech- und Hörvermögens, Depression, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, starke Ermüdung und starke Schlafstörungen.

Wenn Sie bei Anwendung von [Name des Arzneimittels] eine dieser Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, bevor Sie mit der Behandlung fortfahren. Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, ob die Behandlung fortgesetzt werden soll, möglicherweise auch mit einem Antibiotikum aus einer anderen Wirkstoffgruppe.“

2.3. Nebenwirkungen

In den Abschnitt 4.6 der Fachinformation und in den Abschnitt der 2 der Gebrauchsinformation sind für in der Anlage 1 des Bescheides genannten Arzneimittel die Texte nach Anhang III des oben genannten Beschlusses der Europäischen Kommission im Wortlaut gemäß den dort gegebenen Erläuterungen zu übernehmen (siehe Anlage 2 des Bescheides).

Sofern die derzeitigen Texte Angaben enthalten, die den neu aufzunehmenden Texten inhaltlich widersprechen, sind sie zu streichen.

2.3.1. Fachinformation:

Ein Sternchen ist hinter dem Titel ausgewählter Systemorganklassen wie folgt einzufügen:

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

Erkrankungen des Nervensystems*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Psychiatrische Erkrankungen*

Augenerkrankungen*

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*

„*In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie, Depression, Ermüdung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).“

2.3.2. Gebrauchsinformation:

Der folgende neue Text ist nach Auflistung der Nebenwirkungen aufzunehmen:

„Sehr seltene Fälle von lang anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden) oder dauerhaften Nebenwirkungen wie Sehnenentzündungen, Sehnenrisse, Gelenkschmerzen, Gliederschmerzen, Schwierigkeiten beim Gehen, ungewöhnliche Empfindungen wie Kribbeln, Prickeln, Kitzeln, Brennen, Taubheitsgefühl oder Schmerzen (Neuropathie), Depression, Ermüdung, Schlafstörungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens wurden mit der Anwendung von Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika in Verbindung gebracht, in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren.“

Umsetzung

Zur Umsetzung der Textänderungen sind dem BfArM innerhalb von vier Wochen nach Zugang des Bescheides entsprechende Variations/Änderungsanzeigen einzureichen, siehe hierzu unter „Weiteres Vorgehen“.

3. Rote-Hand-Brief

Der mit dem BfArM abgestimmte gemeinsame Rote-Hand-Brief der pharmazeutischen Unternehmer ist entsprechend dem in der EU verabschiedeten und vom BfArM ergänzten Kommunikationsplan am 8. April 2019 an die genannten Kreise abzugeben (siehe dazu Anlage 3 des Bescheides).

BEGRÜNDUNG:

Der Bescheid beruht auf § 30 Abs. 1 a, Abs. 2a und Abs. 3 i.V.m. § 25 Abs.2 Nr. 5 AMG und wird erlassen, um einem Beschluss der Europäischen Union nach Art. 34 der Richtlinie 2001/83/EG zu entsprechen.

Das Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu den Chinolonen und Fluorchinolonen ist inzwischen abgeschlossen. Basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) und des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA hat die EU-Kommission den oben genannten Durchführungsbeschluss herbeigeführt. Die Anordnungen dienen der Umsetzung von Artikel 1 bis 4 des Durchführungsbeschlusses der Europäischen Kommission C(2019)2050 final.

Der PRAC gelangte im Rahmen seiner Bewertung zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis hinsichtlich der unter Punkt 1 genannten Indikationen (vergleiche Anlage III des Durchführungsbeschlusses zu fluorchinolonhaltigen oder chinolonhaltigen Arzneimitteln) nunmehr negativ ist und diese Indikationen zu widerrufen sind.

Für die weiteren Indikationen der in Deutschland betroffenen fluorchinolonhaltigen Arzneimittel ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen sowie der damit im Zusammenhang stehenden Kommunikation weiterhin positiv.

Hieraus folgt, dass ohne diese Änderungen und weiteren Maßnahmen das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als positiv angesehen kann. Es handelt sich daher um einen Fall des § 25 Abs.2 Nr.5 AMG.

Hinsichtlich Punkt 1 bis 3 ist dieser Bescheid daher sofort vollziehbar, eine Anfechtungsklage hat keine aufschiebende Wirkung, § 30 Abs.3 S.4 und 5 AMG.

Wissenschaftliche Begründung

Zur wissenschaftlichen Begründung wird auf den Durchführungsbeschluss der EU-Kommission C(2019)2050 final einschließlich der in das Verfahren eingeschlossenen Arzneimittel, der Wissenschaftlichen Schlussfolgerungen (siehe Anhang II) und des Wortlauts zu den Änderungen der informativen Texte (Fachinformation, Packungsbeilage; siehe Anhang III) verwiesen, welche Bestandteil dieses Bescheids sind (Anlage 2 des Bescheides).

Der Durchführungsbeschluss nebst Anhängen ist im Community Register unter dem Namen der Arzneimittelgruppe (Quinolones-Fluoroquinolones) zu finden:

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm

Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen sind von Seiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA in das Verfahren EMEA/H/A-31/1452 einbezogen worden und das BfArM hat über das Verfahren auf seiner Webseite informiert:

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html

Die in diesem Bescheid in der Tabelle 2.1.2.1 zu ciprofloxacinhaltigen Arzneimitteln genannte Ergänzung für die Indikation „Bakterielle Prostatitis“ beruht auf den Empfehlungen der Koordinierungsgruppe CMDh vom Januar 2019 und wurde von der EU-Kommission in ihrem Durchführungsbeschluss vom 11.3.2019 übernommen.

Ergänzende Erläuterungen zum Rote-Hand-Brief

Im Verfahren ist im Rahmen der wissenschaftlichen Bewertung eine Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) als zweckdienlich angesehen worden. Aufgrund der Qualität der Risiken der betroffenen Arzneimittel ist daher im Geltungsbereich des AMG die Übermittlung der Informationen an die Fachkreise in Form eines Rote Hand-Briefes (RHB) erforderlich.

Gemäß § 11 a Absatz 2 Satz 1 AMG sind Sie als pharmazeutischer Unternehmer verpflichtet, die Änderungen der Fachinformation, die für die Therapie relevant sind, den Fachkreisen in geeigneter Form zugänglich zu machen.

RECHTSBEHELFSBELEHRUNG

Gegen diesen Bescheid des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Klage bei dem Verwaltungsgericht Köln, Appellhofplatz, 50667 Köln, schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle, erhoben werden. Die Klage muss den Kläger, den Beklagten und den Streitgegenstand bezeichnen. Sie soll einen bestimmten Antrag enthalten, die zur Begründung dienenden Tatsachen und Beweismittel sollten

angegeben werden. Der Klage nebst Abschriften sollen so viele Abschriften beigefügt werden, dass alle Beteiligten eine Ausfertigung erhalten.

WEITERES VORGEHEN

Für sämtliche Arzneimittel, die im rein nationalen Verfahren, im dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Deutschland als Reference Member State (RMS) zugelassen sind, ist dem BfArM innerhalb von vier Wochen eine Variation einzureichen, sofern nicht bereits eigenverantwortlich eine Anpassung an den o.g. Durchführungsbeschluss der EU-Kommission erfolgt ist. Bitte geben Sie dabei das oben genannte Geschäftszeichens (GeschZ) und auch die obenstehende Funktionsstruktur-Nummer (SKNR) einschließlich des dort genannten Stichwortes im Bemerkungsfeld an. Dies ist zwingend erforderlich, um eine Nachverfolgung der Umsetzung zu ermöglichen.

Für Arzneimittel, die mit Deutschland als Concerned Member State (CMS) zugelassen sind, sind die entsprechenden Variations gemäß Vorgaben der CMDh über den RMS einzureichen. Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer erhalten nachrichtlich eine Kopie des Bescheides. Dem BfArM sollte unter Angabe des unten genannten Aktenzeichens mitgeteilt werden, bis wann die Umsetzung erfolgen wird. Für die deutschsprachigen Texte ist dabei der Wortlaut dieses Bescheides maßgeblich.

Pharmazeutische Unternehmer erhalten für ihre Parallelimporte ein gesondertes Schreiben mit Verweis auf diesen Bescheid, um sich zeitnah an die Bezugszulassung anzupassen.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass das Nicht-Vermarkten eines Arzneimittels kein Grund dafür ist, entsprechende Änderungen in den Produktinformationen nicht umzusetzen. Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, die Texte eines zugelassenen Arzneimittels immer dem aktuellen Stand anzupassen, unabhängig vom jeweiligen Vermarktungsstand.

Fragen des Umgangs mit im Markt befindlicher Ware nach Einreichung der Variation beziehungsweise Änderungsanzeige sind mit der für die Überwachung zuständigen Landesbehörde abzustimmen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

gez. Dr. Kerstin Stephan

Anlagen:

Anlage 1: Liste der in DE betroffenen Arzneimittel

Anlage 2: Durchführungsbeschluss der EU-Kommission nebst Anlagen II, III, IV

Anlage 3: Rote-Hand-Brief nebst Kommunikationsplan für Deutschland