

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN, ART DER ANWENDUNG DER
ARZNEIMITTEL,
DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Servier Austria GmbH Mariahilfer Straße 20/5 Vienna 1070 Österreich	Vastarel 35 mg - Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Bulgarien	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	Preductal MR	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Bulgarien	Medica AD Industrial area Sandanski 2800 Bulgarien	Prectazine MR	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Bulgarien	Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Island	Vascotasin	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Bulgarien	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Deutschland	Trimetazidine-ratiopharm	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Bulgarien	S.C. Labormed Pharma S.A. 44 B, Theodor Pallady, sector 3 Bucharest Rumänien	Predozone	20 mg	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen
Bulgarien	Sopharma AD 16 Iliensko shosse str. 1220 Sofia Bulgarien	Trimductal	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

Bulgarien	Mylan S.A.S. 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest Frankreich	Trimetazigen MR	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Bulgarien	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Hvezdova 1716/2b Prague 4, 140 78 Tschechische Republik	Apstar	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Bulgarien	Gedeon Richter Plc. Gyomroi ut 19-21 H- 1103 Budapest Ungarn	Moduxin MR	35 mg	Retardtabletten	Zum Einnehmen
Bulgarien	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slowenien	Trimeluzine	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Zypern	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	VASTAREL 20 mg	20mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Zypern	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	VASTAREL	20mg/ml	Tropfen zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Zypern	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	VASTAREL MR	35mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	PREDUCTAL MR	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen

Tschechische Republik	Actavis Group PTC ehf., Hafnarfjörður Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Island	TRIMETAZIDIN ACTAVIS 35 MG	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Mylan S.A.S 117 Allée des Parcs 69 800, Saint-Priest Frankreich	TRIMETAZIDIN MYLAN 35 MG	35mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	SANDOZ s.r.o. U Nákladového nádraží 10 130 00 Prague Tschechische Republik	TRIMETAZIDIN SANDOZ 35 MG	35mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o Hvezdova 1716/2b Prague 4, 140 78 Tschechische Republik	PORTORA 35 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Radlická 3185/1c 150 00 Prague 5 Tschechische Republik	TRIMETAZIDIN TEVA RETARD 35 MG	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Dänemark	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	Vastarel	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Estland	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	TRIMETAZIDINE MR SERVIER	35mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen

Estland	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	PREDUCTAL MR	35mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Estland	Actavis Group PTC ehf Reykjavikurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Island	TRIMETAZIDINE ACTAVIS	35mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Estland	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Niederlande	TRIMETAZIDINE TEVA 35 MG	35 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Estland	Sandoz d.d. Verovskova 57 SI-1000 Ljubljana Slowenien	ZIDMETIN	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 Colombes Cedex Frankreich	TRIMETAZIDINE ALMUS	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 Colombes Cedex Frankreich	TRIMETAZIDINE BIOGARAN	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 Colombes Cedex Frankreich	TRIMETAZIDINE BIOGARAN	20 mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen

Frankreich	BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 Colombes Cedex Frankreich	TRIMETAZIDINE BIOGARAN	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Frankreich	CRISTERS 22 quai Gallieni 92150 Suresnes Frankreich	TRIMETAZIDINE CRISTERS	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	QUALIMED 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest Frankreich	TRIMETAZIDINE QUALIMED	20 mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Frankreich	QUALIMED 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest Frankreich	TRIMETAZIDINE QUALIMED	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Frankreich	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	VASTAREL	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	VASTAREL	20 mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Frankreich	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	VASTAREL	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Frankreich	VENIPHARM 4, bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud Frankreich	TRANETIZ	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen

Frankreich	VENIPHARM 4, bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud Frankreich	TRIGEMAX	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Frankreich	BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 Colombes Cedex Frankreich	TRIMETAZIDINE BGR	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Frankreich	CLL PHARMA Nice Premier - Arénas 455, Promenade des Anglais 06299 Nice Cedex 03 Frankreich	TRIMETAZIDINE CLL PHARMA	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Frankreich	SOCIÉTÉ IPSOR GENÉRIQUES - IGEN 18, Avenue des Champs- Élysées 75008 Paris Frankreich	TRIMETAZIDINE IGEN	20 mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Frankreich	LABORATOIRES IPSOR 18 Avenue des Champs Élysees 75008 Paris Frankreich	TRIMETAZIDINE IPSOR	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	LABORATOIRES IPSOR 18 Avenue des Champs Élysees 75008 Paris Frankreich	TRIMETAZIDINE IPSOR	20 mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen

Frankreich	PLUS PHARMACIE SA 26, boulevard Paul Vaillant-Couturier 94200 Ivry-sur-Seine Frankreich	TRIMETAZIDINE ISOMED	35 mg	Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Frankreich	CLL PHARMA Nice Premier - Arénas 455, Promenade des Anglais 06299 Nice Cedex 03 Frankreich	TRIMETAZIDINE MILGEN	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	CLL PHARMA Nice Premier - Arénas 455, Promenade des Anglais 06299 Nice Cedex 03 Frankreich	TRIMETAZIDINE MILGEN	20 mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Frankreich	RATIOPHARM GMBH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Deutschland	TRIMETAZIDINE RATIOPHARM	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Frankreich	SUBSTIPHARM 8, rue Bellini 75116 Paris Frankreich	TRIMETAZIDINE SUBSTIPHARM	20 mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Frankreich	ZYDUS FRANCE 25, rue des Peupliers ZAC Les Hautes Pâtures - Parc d'Activités des Peupliers 92000 Nanterre Frankreich	TRIMETAZIDINE ZYDUS	20 mg	Film-coated tablet	Zum Einnehmen

Frankreich	ZYDUS FRANCE 25, rue des Peupliers ZAC Les Hautes Pâtures - Parc d'Activités des Peupliers 92000 Nanterre Frankreich	TRIMETAZIDINE ZYDUS	20 mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Frankreich	VENIPHARM 4, bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud Frankreich	TRIMEVENI	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Frankreich	TEVA SANTE Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex Frankreich	TRIMETAZIDINE TEVA	20 mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Frankreich	TEVA SANTE Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex Frankreich	TRIMETAZIDINE TEVA	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	TEVA SANTE Le Palatin 1 1 cours du Triangle 9296 Paris la Défense Cedex Frankreich	TRIMETAZIDINE TEVA	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen

Frankreich	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Frankreich	TRIMETAZIDINE WINTHROP	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Frankreich	TRIMETAZIDINE WINTHROP	20 mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Frankreich	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Frankreich	TRIMETAZIDINE WINTHROP	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Frankreich	AJC INVEST 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême Frankreich	RIMETAZE	20mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	AJC INVEST 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême Frankreich	RIMETAZE	20 mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Frankreich	MYLAN SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest Frankreich	TRIMETAZIDINE MYLAN	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	MYLAN SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest Frankreich	TRIMETAZIDINE MYLAN	20 mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen

Frankreich	MYLAN SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest Frankreich	TRIMETAZIDINE MYLAN	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Frankreich	SANDOZ 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret Frankreich	TRIMETAZIDINE SANDOZ	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	SANDOZ 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret Frankreich	TRIMETAZIDINE SANDOZ	20 mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Frankreich	ACTAVIS France La Boursidière Centre d'Affaires 92357 Le Plessis Robinson Frankreich	TRIMETAZIDINE ACTAVIS	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	QUALIMED 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest Frankreich	TRIMETAZIDINE QUALIMED	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	PLUS PHARMACIE SA 26, boulevard Paul Vaillant-Couturier 94200 Ivry-sur-Seine Frankreich	TRIMETAZIDINE ISOMED	20 mg	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen

Frankreich	EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS "Le Quintet" - bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex Frankreich	TRIMETAZIDINE EG	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS "Le Quintet" - bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex Frankreich	TRIMETAZIDINE EG	20 mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Frankreich	EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS "Le Quintet" - bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex Frankreich	TRIMETAZIDINE EG	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Frankreich	ARROW GENERIQUES 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankreich	TRIMETAZIDINE ARROW	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Frankreich	ARROW GENERIQUES 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankreich	TRIMETAZIDINE ARROW	20 mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen

Frankreich	RATIOPHARM GMBH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Deutschland	TRIMETAZIDINE RATIOPHARM	20 mg	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen
Frankreich	RATIOPHARM GMBH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Deutschland	TRIMETAZIDINE RATIOPHARM	20 mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Frankreich	SANDOZ 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret Frankreich	TRIMETAZIDINE SANDOZ	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Deutschland	Trimetazidin-ratiopharm 35 mg Retardtabletten	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	Mepha Investigacao, Desenvolvimento e Fabricacao Farmaceutica, Lda. Lagoas Park, Edificio 5A, Piso 2 2740-298 Porto Salvo Portugal	Mephatrim 35 mg Retardtabletten	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	HELP ABEE, Valaoritou 10 Metamorfofi Attikis 14452 Griechenland	NOVAZIDINE	20mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Griechenland	FOINIXFARM EPE Dervenakion 38 & Sachini Gerakas 15344 Griechenland	ZIDIN	20mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen

Griechenland	SERVIER HELLAS PHARMACEUTICALS Ltd, Ethnikis Antistaseos 72 & Agamemnonos Griechenland	VASTAREL	20 mg/tab	Filmtablette	Zum Einnehmen
Griechenland	SERVIER HELLAS PHARMACEUTICALS Ltd, Ethnikis Antistaseos 72 & Agamemnonos Griechenland	VASTAREL	20mg/ml	Tropfen zum Einnehmen, Lösung	Zum Einnehmen
Griechenland	SERVIER HELLAS PHARMACEUTICALS Ltd, Ethnikis Antistaseos 72 & Agamemnonos Griechenland	VASTAREL	35 mg/tab	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Ungarn	Richter Gedeon nyrt. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest Ungarn	Moduxin MR	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Ungarn	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	Preductal MR	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Ungarn	EGIS Gyógyszergyár nyrt. Keresztúri út 30-38. 1106 Budapest Ungarn	Adexor MR	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen

Ungarn	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o Hvezdova 1716/2b Prague 4, 140 78 Tschechische Republik	APSTAR 35 mg retard tableta	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Ungarn	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Deutschland	TRIMETAZIDIN- RATIOPHARM 35 mg retard tableta	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Ungarn	Mylan S.A.S 117 Allee des Parcs 69800 Saint Priest Frankreich	TRIMETAZIDINE MYLAN 35 mg retard tableta	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Ungarn	Actavis Group PTC ehf., Hafnarfjörður Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Island	VASCOTASIN 35 mg módosított hatóanyagleadású tableta	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Ungarn	Sandoz Hungária Kft. 1114 Budapest Bartók Béla út 43-47. Magyarország Ungarn	TRIMETAZIDINE SANDOZ 35 mg retard tableta	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Irland	Servier Laboratories (Ireland) Ltd First Floor, Block 2 West Pier BusinessCampus Old Dunleary Road, Dun Laoghaire Dublin Irland	Vastarel	20mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

Irland	Servier Laboratories (Ireland) Ltd First Floor, Block 2 West Pier BusinessCampus Old Dunleary Road, Dun Laoghaire Dublin Irland	Trimetazidine	35mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Irland	Servier Laboratories (Ireland) Ltd First Floor, Block 2 West Pier BusinessCampus Old Dunleary Road, Dun Laoghaire Dublin Irland	Vastarel	35mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Italien	Istituto Farmaco Biologico Stroder S.R.L. Via di Ripoli, 207V - 50126 Firenze Italien	VASTAREL	20 MG	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen
Lettland	Gedeon Richter Plc. H-1103 Budapest Gyömrői út 19-21 Ungern	Moduxin 35 mg ilgstošās darbības tabletes	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Lettland	Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður Island	Trimetazidine Actavis 35 mg ilgstošās darbības tabletes	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Lettland	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	Preductal MR 35 mg ilgstošās darbības apvalkotās tabletes	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen

Lettland	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	Trimetazidine MR Servier 35 mg ilgstošās darbības apvalkotās tabletes	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Lettland	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht Niederland	Trimetazidine Teva 35 mg ilgstošās darbības tabletes	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Lettland	Sandoz d.d Verovskova 57, SI-1000 Ljubljana Slowenien	Zidmetin 35 mg ilgstošās darbības tabletes	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Litauen	Sandoz d.d Verovskova 57, SI-1000 Ljubljana Slowenien	Zidmetin	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Litauen	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	Preductal MR	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Litauen	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	Trimetazidine MR Servier	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Litauen	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Niederlande	Trimetazidine-Teva	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Litauen	Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Island	Trimetazidine Actavis	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen

Luxemburg	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	Vastarel-20	20mg	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	Vastarel	20mg/ml	Tropfen	Zum Einnehmen
Luxemburg	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	Vastarel-35	35mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Malta	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	VASTAREL 20 mg	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Malta	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	VASTAREL MR	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Polen	Ethifarm Sp. z o. o. ul. Hiacyntowa 39 60-175 Poznań Polen	Cyto-Protectin MR	35mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Polen	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o. Ostrzykowizna 14A 05-170 Zakroczym Polen	Trimeductan MR	35mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

Polen	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. Marszałka J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice Polen	Metazydyna	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Polen	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	Preductal	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Polen	ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A. ul. Annopol 6B 03-236 Warszawa Polen	Preductal MR	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Polen	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. Graniczna str. 35 05-825 Grodzisk Mazowiecki Polen	Protevasc SR	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Polen	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 Ulm, 89079 Deutschland	Trimetaratio	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Polen	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 Ulm, 89079 Deutschland	Trimetazidine-ratiopharm PR	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Polen	Ethifarm Sp. z o. o. ul. Hiacyntowa 39 60-175 Poznań Polen	Cyto-Protectin MR	35mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

Polen	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Hvezdova 1716/2b Praga 4 CZ-140 78 Tschechische Republik	Portora	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Polen	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 Praga 10, Dolni Mecholupy 10237 Dolni Mecholupy Tschechische Republik	Trimedal	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Polen	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Österreich	Dimesar	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar, 128 1069-133 Lisboa Portugal	Vastarel	20 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar, 128 1069-133 Lisboa Portugal	Vastarel	20 mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen

Portugal	Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Trimetazidina Zentiva	20 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A. Zona Industrial do Lagedo 3465-157 Santiago de Besteiros Portugal	Trimetazidina Labesfal 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Mylan, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, Edifício Arquiparque 1, R/C Esqº 1499-016 Algés Portugal	Trimetazidina Mylan	20 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Rua João de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal	Trimetazidina Generis 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar, 128 1069-133 Lisboa Portugal	Vastarel LM	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Portugal	Bluepharma Genéricos - Comércio de Medicamentos, S.A. São Martinho do Bispo 3045-016 Coimbra Portugal	Trimetazidina Bluepharma 20 mg Comprimidos	20 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen

Portugal	Vida - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua da Estação, 42 - Vala do Carregado 2600-726 Castanheira do Ribatejo Portugal	Trimetazidina Vida	20 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Helm Portugal, Lda. Estrada Nacional n.º 10, Km 140, 260 2695-066 Bobadela - Loures Portugal	Trimetazidina Baldacci 20 mg Comprimidos	20 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Mepha - Investigação, Desenvolvimento e Fabricação Farmacêutica, Lda. Lagoas Park, Edifício 5 A - Piso 2 2740-298 Porto Salvo Portugal	Trimetazidina Mepha 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Jaba Recordati, S. A. Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3 2740-298 Porto Salvo Portugal	Trimetazidina Jaba 20 mg Comprimidos revestidos	20 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda Lagoas Park, Edifício 1 - 3º 2740-264 Porto Salvo Portugal	Trimetazidina Teva	20 mg	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen

Portugal	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	Tacirel LM	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Portugal	Cinfa Portugal, Lda. Av. Tomás Ribeiro, 43 - Bloco 1, 4º B - Edifício Neopark 2790- 221 Carnaxide Portugal	Trimetazidina Cinfa 20 mg Comprimidos revestidos por película	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Quinta do Pinheiro - Edifício Tejo - 6º Piso 2790-143 Carnaxide Portugal	Trimetazidina Ratiopharm	20 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Quinta do Pinheiro - Edifício Tejo - 6º Piso 2790-143 Carnaxide Portugal	Trimetazidina Ratiopharm	35 mg	Retardtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Rua João de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal	Trimetazidina Generis	35 mg	Retardtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda Lagoas Park, Edifício 1 - 3º 2740-264 Porto Salvo Portugal	Trimetazidina Teva	35 mg	Retardtabletten	Zum Einnehmen

Portugal	Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A. Zona Industrial do Lagedo 3465-157 Santiago de Besteiros Portugal	Trimetazidina Labesfal	35 mg	Retardtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra Portugal	Trimetazidina Sandoz	35 mg	Retardtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Mepha - Investigação, Desenvolvimento e Fabricação Farmacêutica, Lda. Lagoas Park, Edifício 5 A - Piso 2 2740-298 Porto Salvo Portugal	Trimetazidina Mepha LP	35 mg	Retardtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Bluepharma Genéricos - Comércio de Medicamentos, S.A. São Martinho do Bispo 3045-016 Coimbra Portugal	Trimetazidina Bluepharma LP	35 mg	Retardtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra Portugal	Trimetazidina Itraxel	35 mg	Retardtabletten	Zum Einnehmen

Portugal	Pharmakern Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda. Edifício Atlas II, Av. José Gomes Ferreira, N.º 11 - 3º, Sala 31 - Miraflores 1495-139 Algés Portugal	Lupamadazine	35 mg	Retardtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Mylan, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, Edifício Arquiparque 1, R/C Esqº 1499-016 Algés Portugal	Trimetazidina Mylan	35 mg	Retardtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Zilutra	35 mg	Retardtabletten	Zum Einnehmen
Rumänien	MYLAN S.A.S. 117, Allée des Parcs 69800 Saint Priest Frankreich	Trimetazidina Mylan	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Rumänien	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii nr. 124 Cluj Napoca Rumänien	DILATAN MR 35 mg, comprimate filmate cu eliberare modificată, 35 mg	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Rumänien	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii nr. 124 Cluj Napoca Rumänien	DILATAN 20 mg, comprimate filmate, 20 mg	20mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

Rumänien	S.C. VIM SPECTRUM S.R.L., Șos. Sighișoarei nr. 409, Sat Corunca, Com. Livezeni Jud. Mureș Rumänien	TRIMETAZIDIN VIM SPECTRUM 20 mg, capsule	20 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Rumänien	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	PREDUCTAL MR 35 mg, comprimat filmat cu eliberare modificată	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Rumänien	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	PREDUCTAL 20 mg, comprimat filmat	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Rumänien	GEDEON RICHTER ROMÂNIA S. A. Str. Cuza - Vodă nr. 99 – 105 Târgu – Mureș Rumänien	MODUXIN MR 35 mg, comprimat filmat cu eliberare prelungită	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Rumänien	GEDEON RICHTER ROMÂNIA S. A. Str. Cuza - Vodă nr. 99 – 105 Târgu – Mureș Rumänien	MODUXIN 20 mg, comprimate filmate	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Rumänien	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii nr. 124 Cluj Napoca Rumänien	TRIMETAZIDINA 20 mg, drajeuri	20 mg	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen

Rumänien	LABORMED PHARMA S.A. Bd. Theodor Pallady nr. 44B sector 3, București Rumänien	TRIMETAZIDINĂ LPH 35mg, comprimate filmate cu eliberare modificată	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Rumänien	LABORMED PHARMA S.A. Bd. Theodor Pallady nr. 44B sector 3, București Rumänien	TRIMETAZIDINĂ LPH 20 mg, comprimate filmate	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Rumänien	LABORMED PHARMA S.A. Bd. Theodor Pallady nr. 44B sector 3, București Rumänien	Oxcardin 20 mg, comprimate filmate	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Rumänien	LABORMED PHARMA S.A. Bd. Theodor Pallady nr. 44B sector 3, București Rumänien	Oxcardin MR 35mg, comprimate filmate cu eliberare modificată	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Rumänien	GLENMARK PHARMACEUTICALS s.r.o. Hvezdova 1716/2b, Prague 4, 140 78 Tschechische Republik	APSTAR 35 mg comprimate cu eliberare prelungită	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Rumänien	S.C.SANDOZ S.R.L. Str. Livezeni nr. 7A 540472 Târgu Mureș Rumänien	TRIMELUZINE 35 mg comprimate cu eliberare prelungită	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

Slowakei	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Deutschland	Trimetazidin-ratiopharm 20 mg	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slowakei	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Deutschland	Trimetazidin ratiopharm retard 35 mg	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Slowakei	PRO.MED.CS PRAHA a.s. Telčská 1 140 00 Praha Tschechische Republik	Angitrim	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slowakei	EGIS Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38, 1106 Budapest Ungarn	Adexor	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Slowakei	Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Frankreich	PREDUCTAL MR	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Slowakei	Mylan S.A.S 117, Allée des Parcs 69800 Saint Priest Frankreich	Trimetazidin Mylan 35 mg	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Slowakei	Deml Group s.r.o. Jenewinova 51a 617 00 Brno Tschechische Republik	Trimetazidin - DemlGroup PR 35 mg	35 mg	Filmüberzogene Retardtablette	Zum Einnehmen
Slowakei	Actavis Group PTC ehf Reykjavkurvegi 76-78 220 Hafnarfiroi Island	Vascotazin 35 mg	35 mg	Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen

Slowakei	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Hvezdova 1716/2b 140 78 Praha 4 Tschechische Republik	Apstar 35 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	35 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Slowenien	Servier Pharma d.o.o. Pot k sejmiscu 33 SI-1231 Ljubljana Crnuce Slowenien	PREDUCTAL MR 35 mg filmsko obložene tablete s prirejenim sproščanjem	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Slowenien	Servier Pharma d.o.o. Pot k sejmiscu 33 SI-1231 Ljubljana Crnuce Slowenien	TRIMETAZIDIN SERVIER 35 mg filmsko obložene tablete s prirejenim sproščanjem	35 mg	Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Spanien	LABORATORIOS DAVUR, S.L. C/ Teide, 4- planta baja Polígono Empresarial La Marina 28703 San Sebastian de los Reyes (MADRID) Spanien	TRIMETAZIDINA DAVUR 20 mg comprimidos recubiertos EFG	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	RIMAFAR, S.L. Polígono Industrial Malpica Calle C, Nº 4 50016 ZARAGOZA Spanien	TRIMETAZIDINA RIMAFAR 20 mg comprimidos recubiertos EFG	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	RATIOPHARM ESPAÑA, S.A. Avda. Burgos, 16 D-5ª planta 28036 MADRID Spanien	TRIMETAZIDINA RATIOPHARM 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

Spanien	DANVAL, S.A. Avda. de los Madroños, 33 28043 Madrid Spanien	IDAPTAN 20 mg comprimidos recubiertos con película	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	DANVAL, S.A. Avda. de los Madroños, 33 28043 Madrid Spanien	IDAPTAN 20 mg/ml solución oral	20 mg/ml	Lösung zum Einnehmen	Zum Einnehmen
Spanien	LABORATORIOS CINFA, S.A. C/ Olaz-Chipi, 10 Polígono Industrial Areta 31620 Huarte (PAMPLONA) Spanien	TRIMETAZIDINA CINFA 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Spanien	PENSA PHARMA, S.A.U. C/ Jorge Comín (Médico Pediatra) 3-bajos 46015 Valencia Spanien	TRIMETAZIDINA PENSA 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG	20 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Trimetazidin enthaltenden Arzneimitteln (siehe Anhang I)

Trimetazidin (TMZ) ist ein metabolischer Wirkstoff, dessen Ziel es ist, vor Ischämie zu schützen, indem er den Glukosestoffwechsel im Verhältnis zum Fettsäurestoffwechsel erhöht. Sein Wirkmechanismus geht teils auf seine Wirkung auf den Zellstoffwechsel zurück. Durch eine Verminderung der Fettsäureoxidation auf Ebene der 3-Ketoacyl-CoA-Thiolase begünstigt er die Glukoseoxidation, was die Nutzung der Energiereserven der Zellen im Falle einer Ischämie verbessert. Trimetazidin hat keine hämodynamischen Auswirkungen auf den Blutdruck oder die Herzfrequenz.

Trimetazidin enthaltende Arzneimittel sind zur Prophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen, zur symptomatischen Begleitbehandlung von Vertigo und Tinnitus sowie zur Begleitbehandlung gefäßbedingter Verschlechterungen der Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen indiziert.

Trimetazidin enthaltende Arzneimittel sind in 21 EU-Mitgliedstaaten zugelassen. Sie wurden erstmals 1978 in Frankreich zugelassen und sind in der EU in drei verschiedenen Darreichungsformen erhältlich: 20 mg Tabletten, 20 mg/ml orale Lösung und 35 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Frankreich ersuchte den CHMP am 22. April 2011 um ein Gutachten gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu der Frage, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Trimetazidin enthaltenden Arzneimitteln angesichts der gehäuften Berichte über Parkinson aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte.

Anzumerken ist, dass es sich bei allen vorgelegten und beurteilten Daten für diese Befassung um neuere Daten handelt, die nach der ersten Zulassung von Trimetazidin verfügbar wurden.

WIRKSAMKEIT

Angina pectoris

Die klinische Erfahrung mit Trimetazidin reicht bis in die frühen 70er Jahre zurück.

Der CHMP berücksichtigte alle vorgelegten Studien zu diesem Anwendungsgebiet. Allerdings waren es die Studie TRIMPOL-II (2001), die Studie von Sellier (2003) und die überarbeiteten Daten aus der VASCO-Studie (2011), die Evidenz zur Unterstützung der Indikation von Trimetazidin als Begleitbehandlung bei symptomatischen Patienten mit Angina pectoris lieferten. Diese Daten unterstützen die Wirksamkeit von Trimetazidin als Begleitbehandlung zu Betablockern. Darüber hinaus gelten die zwei Studien von Manchanda (1997 und 2003) sowie vier weitere kleinere Studien als unterstützend in Bezug auf die Wirksamkeit von Trimetazidin als Begleitbehandlung zu Kalziumkanalblockern (KKB).

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (TRIMPOL-II), an der 426 Patienten teilnahmen, verbesserte Trimetazidin (60 mg/Tag) als Begleitbehandlung zu Metoprolol 100 mg täglich (50 mg zweimal täglich) über 12 Wochen im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant Belastungstest-Parameter und klinische Symptome: gesamte Belastungsdauer +20,1 sec, $p=0,023$, Gesamtleistung +0,54 MET, $p=0,001$, Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung +33,4 sec, $p=0,003$, Zeit bis zum Einsetzen der Angina +33,9 sec, $p<0,001$, Angina-Anfälle/Woche -0,73, $p=0,014$ und Anwendung kurz wirkender Nitrate/Woche, -0,63, $p=0,032$, ohne hämodynamische Veränderungen.

Die Studie TRIMPOL-II zeigte, dass Trimetazidin als Begleitbehandlung zu Metoprolol die Belastungsfähigkeit sowie belastungsbedingte Myokardischämien signifikant verbessert. Es sollte

angemerkt werden, dass die Studie unter Verwendung des Bruce-Protokolls durchgeführt wurde, das dafür bekannt ist, den Behandlungseffekt von Arzneimitteln im Vergleich zum modifizierten Bruce-Protokoll unterzubewerten. Die Studienergebnisse können daher in Bezug auf das Ausmaß der Wirkung von Trimetazidin als konservativ betrachtet werden. Obwohl die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verwendete Methodik als nicht vollständig übereinstimmend mit den derzeit akzeptierten Standards betrachtet werden kann, zeigen sich keine größeren Verzerrungen, die die Auslegung der Studienergebnisse beeinflussen könnten, und alle Analysen zeigen eine günstige Wirkung von Trimetazidin in Kombination mit Metoprolol auf Belastungstoleranz, Myokardischämie und klinische Symptome. Die Post-hoc-Analyse der Studie mit 298 Patienten, die Trimetazidin in Kombination mit hauptsächlich Metoprolol erhielten, stimmt hiermit überein, und es wird als nutzbringend betrachtet, die Wirkung von Trimetazidin in einer Population von Patienten besser zu beurteilen, die mit hämodynamischen Arzneimitteln oftmals schwer zu behandeln sind. Es ist wichtig zu betonen, dass die Wirksamkeit bei Patienten mit Höchstdosen von Metoprolol sowie bei Patienten mit rezidivierender Angina bestätigt wurde.

Das Ziel der Studie von Sellier (2003) war die Beurteilung der Wirksamkeit der Kombination mit täglich 70 mg Trimetazidin mit veränderter Wirkstofffreisetzung bei Patienten mit Angina pectoris, die mit täglich 50 mg Atenolol nach einer Behandlung über zwei Monate nicht ausreichend eingestellt waren. Insgesamt 223 Patienten wurden für diese doppelblinde, placebokontrollierte Studie randomisiert, bei der über 8 Wochen zusätzlich zu 50 mg Atenolol (einmal täglich) eine 35-mg-Tablette Trimetazidin mit veränderter Wirkstofffreisetzung (zweimal täglich) gegeben wurde. Es wurde ein signifikanter Anstieg (+34,4 sec, $p=0,03$) der Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung bei Belastungstests in einer Subgruppe von Patienten ($n=173$) im Vergleich zu Placebo 12 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels beobachtet. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich auch für die Zeit bis zum Einsetzen der Angina pectoris ($p=0,049$). Zwischen den Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied bei den anderen sekundären Endpunkten (gesamte Belastungsdauer, Gesamtleistung und klinische Endpunkte) festgestellt werden.

Um einen Nutzen bei täglichen Angina-Episoden aufzuzeigen, ist es wichtig, das Auftreten von Angina und die sublinguale Anwendung von Nitraten vor Behandlungsbeginn angemessen zu beurteilen und die Probengröße auf Grundlage des erwarteten Behandlungseffekts zu berechnen. Bei der Studie von Sellier handelte es sich um eine Belastungsstudie, die nicht primär darauf ausgerichtet war, klinische Parameter zu beurteilen. Man ist der Ansicht, dass die Studie nur zum Nachweis der Wirksamkeit von Trimetazidin in Bezug auf den primären Endpunkt, die Zeit bis zum Einsetzen der Angina pectoris, angemessen ist, da bei den anderen sekundären Endpunkten (gesamte Belastungsdauer, Gesamtleistung und klinische Endpunkte) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt wurde.

In einer dreimonatigen randomisierten, doppelblinden Studie mit 1962 Patienten (VASCO-Studie, 2011) wurden zusätzlich zu Atenolol 50 mg/Tag zwei Dosen Trimetazidin (70 mg/Tag und 140 mg/Tag) versus Placebo getestet. In der Gesamtpopulation, die sowohl asymptomatische als auch symptomatische Patienten umfasste, konnte für Trimetazidin weder bei den ergometrischen (gesamte Belastungsdauer, Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung und Zeit bis zum Einsetzen der Angina) noch bei den klinischen Endpunkten ein Nutzen nachgewiesen werden. Allerdings verbesserte Trimetazidin (140 mg) bei symptomatischen Patienten ($n=1574$) signifikant die gesamte Belastungsdauer (+23,8 sec versus +13,1 sec Placebo; $p=0,001$) und die Zeit bis zum Einsetzen der Angina (+46,3 sec versus +32,5 sec Placebo; $p=0,005$).

Die VASCO-Studie wurde bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit chronischer ischämischer Herzerkrankung durchgeführt. Weniger als 50 % der Patienten, die in die VASCO-Studie eingeschlossen wurden, wiesen trotz vermutlicher koronarer Arterienkrankheit eine chronisch stabile Angina auf. Das Bestehen einer stabilen Angina pectoris ist ein grundlegendes Einschlusskriterium, da es die Zielpopulation für die Anwendung antianginöser Arzneimittel bestimmt. In der Tat ist bekannt, dass Patienten mit nachgewiesener koronarer Arterienkrankheit,

die asymptomatisch sind, eventuell keine induzierbare Ischämie aufweisen und antianginöse Behandlungen bei diesen Patienten zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit unwirksam sind.

Die VASCO-Studie zeigte in der Gruppe der symptomatischen Patienten einen signifikanten Unterschied bei der Wirkung auf ergometrische Parameter zwischen Trimetazidin in der höchsten Dosierung (140 mg) und Placebo. Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführte Analyse wurde unabhängig vom italienischen Gesundheitsinstitut (ISS) wiederholt. Diese Analyse zeigte, dass Trimetazidin als Begleitbehandlung zu Atenolol bei Patienten mit chronisch stabiler Angina die Belastungstoleranz ($p < 0,01$), die Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung sowie die Zeit bis zum Einsetzen der Angina signifikant verbesserte. Die Verbesserung beim primären Endpunkt durch Trimetazidin wurde in der gepoolten Analyse der Patienten, die 35 und 70 mg zweimal täglich erhielten, sowie in der Analyse der Patienten, die entweder 35 mg oder 70 mg zweimal täglich erhielten, beobachtet.

Die Wirksamkeit von Trimetazidin wurde außerdem in einer kürzlich durchgeführten Meta-Analyse zusammengefasst, die 358 klinische Studien und 27058 Patienten einschloss. Mit Unterschieden von weniger als einigen Sekunden bei ergometrischen Belastungs-EKG-(BEKG-)Parametern zeigte Trimetazidin eine Wirkung, die der von antianginösen Arzneimitteln, die nicht die Herzfrequenz senken, sehr ähnlich ist: Nicorandil, Ranolazin, lang wirkende Nitrate und Dihydropyridine. Die Wirksamkeit von Trimetazidin als Begleitbehandlung bei kurzfristigen (Wochen/Monaten) Behandlungen symptomatischer Patienten mit Angina, die mit antianginösen Erstlinientherapien nicht ausreichend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen, wurde ausreichend nachgewiesen.

Der CHMP ist der Ansicht, dass die überarbeitete Indikation mit der wissenschaftlichen Evidenz, die derzeit für Trimetazidin als Begleitbehandlung verfügbar ist, übereinstimmt und von Studien, die nach der ersten Zulassung verfügbar wurden und als von ausreichender methodologischer Qualität gelten, sowie von Meta-Analysen, die zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen, unterstützt wird. Aktuelle Umfragen unter Patienten mit koronarer Arterienkrankheit haben gezeigt, dass die meisten Patienten mit Angina aufgrund hämodynamischer Intoleranz oder chronotroper Inkompetenz keine geeignete antianginöse Therapie erhalten. Daher kann Trimetazidin als Begleitbehandlung eine optionale Therapie zur Anwendung zusammen mit antianginösen Erstlinienarzneimitteln insbesondere bei Patienten darstellen, bei denen mit anderen antianginösen Arzneimitteln in Form von Monotherapien aufgrund hämodynamischer Intoleranz oder chronotroper Inkompetenz keine optimale Kontrolle der Symptome erreicht werden kann.

Otologie – Hals, Nase, Ohren (HNO)

Als Reaktion auf das Ersuchen des CHMP in Bezug auf die erneute Nutzen-Risiko-Bewertung von Trimetazidin (alle Formen und Dosierungen) bei den HNO-Indikationen wurden 9 klinische Studien vorgelegt oder als Literaturhinweis angegeben (Wayoff, 1984; Sterkers, 2001; Vitte, 2002; Haguenaer, 1980; Kluykens, 1990; Martini, 1990; Morgon 1990; Coyas 1990 und die France-Cochlea-Studie, 2009, die zur Unterstützung der Sicherheit vorgelegt wurde, da das Wirksamkeitsziel nicht erreicht wurde). Die meisten dieser Studien umfassten Patienten mit sehr heterogenen Pathologien unterschiedlicher Schweregrade ohne vorherige Stratifikation bezüglich dieser Pathologien und mit sehr begrenzten Behandlungsdauern (zwischen 2 und 3 Monaten), was nicht in Übereinstimmung mit den Anforderungen dieser Pathologien steht, da diese langfristige Behandlungen erfordern.

Von diesen Studien beinhalteten fünf einen Vergleich mit Placebo. Hierzu zählt auch die zusätzliche Studie, die 1990 von Coyas veröffentlicht wurde. Jede Studie beinhaltete im Allgemeinen mehrere Ziele (pharmakodynamische oder klinische Bewertungen). Sie mischen auch HNO-Pathologien und

-Symptomatologien unterschiedlicher Ätiologien, wie etwa Tinnitus, verschiedene Formen von Vertigo oder Taubheit. Die Hauptstudien, die einen Vergleich mit Placebo beinhalteten, waren die Studien von Wayoff (Tinnitus, Schwindelgefühl, Hörverlust) und Morgon (Tinnitus). Es handelt sich um Studien, deren Ergebnisse zwar oft als statistisch begünstigend für Trimetazidin genannt werden, aber aus vor allem methodischen Gründen strittig sind. Zwei zusätzliche und aktuellere Studien konzentrierten sich auf Schwindelgefühl, aber die exploratorische Auslegung der Studie von Sterkers (2001) und die extrem kleinen Populationen (28 Patienten) machen es unmöglich, den berichteten Ergebnissen jegliches Gewicht in Bezug auf die Aussagekraft beizumessen. Darüber hinaus zeigte die Studie von Vitte (2002) die gleichen methodischen Schwächen wie die Studien von Wayoff und Morgon. In den kleinen Studien von Sterckers und Vitte wurden begünstigende Ergebnisse in Bezug auf den „Dizziness Handicap Inventory Questionnaire“ festgestellt. Diese Ergebnisse wurden ohne Bestätigung der positiven Wirkung gepoolt. Drei Studien wurden im Vergleich zu Betahistin durchgeführt, um den klinischen Nutzen von Trimetazidin zur Behandlung von Schwindelgefühl nachzuweisen (Haguenauer, 1980; Kluyskens, 1990; Martini, 1990). Keine dieser drei Studien war als Nichtunterlegenheitsstudie vordefiniert. Daher sind die Ergebnisse, die zur Unterstützung der Annahme einer ähnlichen Wirksamkeit von Trimetazidin vorgelegt wurden, nicht zuverlässig. Folglich weist keine dieser Studien, die auf Daten gründen, die nach der Zulassung gewonnen wurden, einen entsprechenden klinischen Nutzen von Trimetazidin für Patienten mit Tinnitus, Schwindelgefühl oder Hörverlust nach.

Abschließend lässt sich sagen, dass die für Trimetazidin in Bezug auf die HNO-Indikationen vorgelegten Daten den Nachweis eines entsprechenden klinischen Nutzens für diese Patienten mit Tinnitus-, Vertigo- oder Hörverlust-Symptomatologie, die gemäß den Anwendungsgebieten der europäischen Zulassungen für die HNO-Indikationen infrage kommen würden, nicht unterstützen. Die Auslegungen der Studien zeigen eine begrenzte Methodik für den Bereich HNO und bestätigen nicht, dass bei der vorliegenden Untersuchungsmethode die grundlegenden statistischen Prinzipien für die Methodik klinischer Studien angewendet wurden. Von den zehn vorgelegten Studien wenden neun die entsprechenden methodischen Prinzipien, die derzeit für den Nachweis von Wirksamkeit gefordert werden, nicht an. Daher ist das Dossier angesichts dieser methodischen Schwächen nicht ausreichend, um zu schlussfolgern, dass Trimetazidin einen zufriedenstellenden klinischen Nutzen als adjuvante symptomatische Behandlung von Schwindelgefühl, Tinnitus oder Hörverlust zeigt.

Der CHMP schlussfolgerte, dass die begrenzten Daten aus den klinischen Prüfungen, die für die HNO-Indikation vorgelegt wurden, den Nachweis eines entsprechenden klinischen Nutzens von Trimetazidin für Patienten mit Tinnitus, Vertigo oder Hörverlust unzureichend unterstützen und dass weder die derzeit bestehende HNO-Indikation noch die neu beanspruchten Indikationen unterstützt werden können.

Ophthalmologie

Als Reaktion auf das Ersuchen des CHMP in Bezug auf die erneute Nutzen-Risiko-Bewertung von Trimetazidin (alle Formen und Dosierungen) bei den ophthalmologischen Indikationen umfasste das vorgelegte klinische Datenpaket neun Studien. Acht dieser Studien umfassten Patienten mit sehr heterogenen Pathologien unterschiedlicher Schweregrade ohne vorherige Stratifikation bezüglich dieser Pathologien und mit kurzen Behandlungsdauern (zwischen 2 und 6 Monaten), wobei diese Pathologien bekanntermaßen langsam fortschreiten und langfristige Behandlungen erfordern. Diese Pathologien führen letztlich zur Erblindung. Die meisten ophthalmologischen klinischen Studien zu Trimetazidin wurden mit der Tablettenstärke von 20 mg durchgeführt, aber in einigen Studien waren die angewendeten täglichen Dosen (20 mg und 40 mg/Tag) niedriger als die in der derzeitigen Zulassung empfohlenen Dosen (60 mg oder 70 mg), was auch eine Einschränkung dieser Studien ist, insbesondere in Bezug auf den Beleg der Sicherheit der zugelassenen Dosen.

Bei diesen neun Studien handelte es sich bei drei Studien um nicht-komparative Studien (Guillaumat, 1982; Millara, 1988; Nowak, 2007) und bei drei Studien um komparative Studien von kurzer Dauer (bis zu 3 Monate), die im Vergleich zu Arzneimitteln, wie etwa Cinnarizin und Piridoxilat, durchgeführt wurden, welche zum Zeitpunkt der Studien angewendet wurden, jedoch bei Ophthalmologen nicht mehr als Therapien der Wahl zur Behandlung oder Vorbeugung retinaler oder Glaukomerkrankungen gelten. Zwei Studien beinhalteten einen Vergleich zu Placebo (Couderc, 1984 und Aron-Rosa, 1988). Die neueste Studie, die in der Tat eine angemessene Methodik aufwies, wurde nur zu Sicherheitszwecken vorgelegt, da das Wirksamkeitsziel nicht erreicht wurde (France ARMD 2, 2008).

Die klinischen Studien zur Unterstützung der ophthalmologischen Anwendungsgebiete weisen schwere methodische Mängel auf.

Aufgrund der nicht-komparativen Auslegung der drei Studien, die bei Patienten mit heterogenen Augenerkrankungen durchgeführt wurden, war die Schlussfolgerung, dass ein klinischer Nutzen besteht, nicht möglich.

Die drei Studien von kurzer Dauer (bis zu 3 Monate), die im Vergleich zu damaligen Referenzarzneimitteln (z. B. Cinnarizin, Piridoxilat) durchgeführt wurden, schlossen eine kleine Anzahl an Patienten ein, die sehr heterogene oder kaum definierte Pathologien aufwiesen (n=19 in der Studie von Cornand (1982), n=24 in der Studie von Cordella (1982) und n=8 in der Studie von Perdriel (1988)). Darüber hinaus wiesen diese Studien andere spezifische Schwächen auf: die Studie von Cordella (versus Cinnarizin) umfasste keinen Vergleich zwischen den Gruppen. Außerdem wurde die Vielfalt von Vergleichen in den statistischen Analysen nicht berücksichtigt und die Kriterien wurden nicht hierarchisch aufgeführt. Daher kann dieser Vergleich keinen Wert in Bezug auf einen Nachweis haben. Abschließend ist anzumerken, dass in der elektroretinographischen Studie zu Einzeldosen von Perdriel (versus Pyridoxilat) eine intravenöse Darreichungsform von 20 mg Trimetazidin verwendet wurde, die über keine Zulassung verfügt.

Die neueste Studie zu Trimetazidin 35 mg aus dem Jahr 1999 (France, ARMD 2) untersuchte eine größere Anzahl an Patienten, die über 3 bis 5 Jahre beobachtet wurden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten keinen klinischen Nutzen von Trimetazidin im Vergleich zu Placebo zur Vorbeugung beidseitiger choroidaler Neovaskularisierungen bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration, dem Hauptkriterium der Bewertung, das ausgewählt wurde, um den klinischen Nutzen von Trimetazidin 35 mg in Bezug auf die Verlangsamung des Fortschreitens altersbedingter Makuladegenerationen (AMD) nachzuweisen.

Auf Grundlage der vorgelegten Daten für die ophthalmologischen Indikationen gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass die Evidenz die Anforderungen und Kriterien für die Bewertung der Wirksamkeit, die zur Zeit bei diesen Pathologien gefordert werden, nicht erfüllt. Die vorgelegten Daten zum Vergleich von TMZ mit entweder Placebo oder einem anderen Referenzarzneimittel oder basierend auf Kohorten ohne Vergleichspräparat liefern einen unzureichenden Nachweis des entsprechenden klinischen Nutzens von Trimetazidin zur Begleitbehandlung gefäßbedingter Verschlechterungen der Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen. Der CHMP schlussfolgerte nach der Beurteilung all dieser Studien, dass die Wirksamkeit für die ophthalmologischen Indikationen von Trimetazidin nicht nachgewiesen ist.

SICHERHEIT

Eine Verschreibungsstudie in Frankreich zeigte, dass Trimetazidin Patienten in 45,3 % der Fälle für kardiovaskuläre Indikationen, in 30 % der Fälle für HNO-Indikationen und in 0,4 % der Fälle für ophthalmologische Indikationen verschrieben wurde. In 24,3 % der Fälle war die Indikation

unbekannt. Patienten mit kardiovaskulärem Profil waren signifikant älter (mittleres Alter: 74,8 Jahre) als jene mit ophthalmologischem und HNO-Profil (70,3 Jahre bzw. 63,5 Jahre).

Die wichtigste beobachtete schwere Nebenwirkung ist das Parkinson-Syndrom und in Zusammenhang stehende Symptome. Das Risiko wurde nach dem Inverkehrbringen festgestellt und in der Literatur wie folgt beschrieben: positiver Dechallenge der Parkinson-Symptome nach alleinigem Absetzen von TMZ, positiver Rechallenge, signifikant mehr gleichzeitige Verschreibungen von Antiparkinsonmitteln in der TMZ-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe (IMS-Studie) und signifikant höhere Anzahl an Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nach Beginn der Behandlung mit TMZ mit der Anwendung von Antiparkinsonmitteln beginnen (IMS-Studie).

Die Population mit der höchsten Exposition bilden, basierend auf den Verkaufsdaten, Patienten im Alter von über 75 Jahren, die eine Behandlung im Zusammenhang mit vor allem kardiologischen Indikationen über bereits sehr lange Zeiträume erhalten.

Die Häufigkeit von Berichten über das Parkinson-Syndrom steht in plausiblen Zusammenhang mit Trimetazidin und ist seit den letzten 8 Jahren unveränderlich, trotz eines Anstiegs seit 2007 bei der Anzahl spontaner Berichte des Parkinson-Syndroms und in Zusammenhang stehender Symptome.

Es ist bekannt, dass extrapyramidale Symptome, die bei Patienten unter TMZ berichtet werden, eine niedrige Prävalenz aufweisen (Inzidenz von 0,36/100.000 PJ) und im Allgemeinen nach Absetzen von TMZ reversibel sind. Allerdings wiesen einige Patienten Symptome auf, die nach Absetzen von TMZ nur partiell reversibel waren, und ein Zusammenhang mit TMZ kann in einigen Fällen nicht-reversibler Symptome nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung aller derzeit verfügbaren Daten schlussfolgerte der CHMP, dass Trimetazidin enthaltende Arzneimittel bei Patienten mit Parkinson-Krankheit, Parkinson-Symptomen, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und anderen in Zusammenhang stehenden Bewegungsstörungen kontraindiziert sein sollten. Darüber hinaus muss die Fachinformation (SmPC) um einen Warnhinweis zu Trimetazidin-induziertem Parkinsonismus und seiner Diagnose und Behandlung ergänzt werden. Diese Änderungen gelten als angemessen, um das Risiko von Parkinson-Symptomen und Tremor einzuschränken.

Ältere Patienten können aufgrund einer altersbedingten Verschlechterung der Nierenfunktion eine höhere Trimetazidin-Exposition aufweisen. Populationspharmakokinetische Daten weisen darauf hin, dass schwere Nebenwirkungen häufiger bei älteren behandelten Patienten mit erhöhten Trimetazidin-Plasmakonzentrationen auftraten. Die pharmakokinetische Studie von Emeriau zeigte erhöhte Plasmakonzentrationen von Trimetazidin bei älteren Patienten, die die übliche Dosis von 35 mg zweimal täglich erhielten. Dementsprechend wurde die Fachinformation (SmPC) um Dosisinformationen für ältere Patienten und Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [30-60] ml/min) ergänzt. Darüber hinaus wurde mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Durchführung einer pharmakokinetischen Studie zur Untersuchung der Wirkung von Nierenfunktionsstörung und Alter auf das Sicherheitsprofil von Trimetazidin vereinbart.

Unter Berücksichtigung aller derzeit verfügbaren Daten schlussfolgerte der CHMP, dass Trimetazidin enthaltende Arzneimittel bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) kontraindiziert sein sollten.

Einige neue potenzielle, sehr seltene und reversible Nebenwirkungen wurden während des Befassungsverfahrens hervorgehoben, einschließlich Thrombozytopenie, Agranulozytose und Leberfunktionsstörung, und in den Risikomanagementplan (RMP) aufgenommen sowie in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation (SmPC) berücksichtigt.

Die vorgeschlagene multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Langzeit-Studie bei Patienten nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA) und die

prospektive und komparative Kohortenstudie zur Beurteilung der Prävalenz von EPS bei Patienten unter Trimetazidin können geeignet sein, um die Bedenken bezüglich der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Trimetazidin auszuräumen.

Der CHMP forderte eine PASS-Studie, die sich mit allen wichtigen potenziellen und nachgewiesenen Risiken befasst, insbesondere Parkinsonismus, sowie eine Arzneimittelanwendungsstudie zur Überwachung, ob die Maßnahmen zur Risikominimierung, die im Zuge des Befassungsverfahrens eingeführt wurden, wirksam sind.

Schlussfolgerung

Insgesamt schlussfolgerte der CHMP nach Beurteilung der neu verfügbaren Daten, dass der Nutzen weiterhin die Risiken bei Patienten mit Angina pectoris überwiegt, die Behandlung jedoch darauf beschränkt sein sollte, als Begleitbehandlung zu bestehenden Behandlungen bei Patienten angewendet zu werden, die mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris nicht ausreichend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen. Der neu vorgeschlagene Wortlaut für das Anwendungsgebiet der Angina pectoris entspricht den verfügbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die beurteilt wurden. Bezüglich der beiden anderen Indikationen zur symptomatischen Behandlung von Tinnitus, Vertigo und Sehfeldstörungen schlussfolgerte der CHMP, dass angesichts der neu verfügbaren Sicherheitsdaten und der sehr begrenzten Wirksamkeit der Nutzen die Risiken unter normalen Anwendungsbedingungen nicht mehr überwiegt und diese therapeutischen Indikationen daher gestrichen werden sollten.

Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [30-60] ml/min) wurde die empfohlene Dosis in die Fachinformation (SmPC) aufgenommen. Ältere Patienten können aufgrund einer altersbedingten Verschlechterung der Nierenfunktion eine höhere Trimetazidin-Exposition aufweisen. Eine Dosistitrierung bei älteren Patienten sollte mit Vorsicht erfolgen. Unter Berücksichtigung aller derzeit verfügbaren Daten schlussfolgerte der CHMP, dass Trimetazidin bei Patienten mit Parkinson-Krankheit, Parkinson-Symptomen, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und anderen in Zusammenhang stehenden Bewegungsstörungen sowie bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) kontraindiziert sein sollte.

Der CHMP kam überein, dass Trimetazidin Parkinson-Symptome (Tremor, Akinese, Hypertonie) verursachen oder verschlimmern kann, was regelmäßig untersucht werden sollte, vor allem bei älteren Patienten. In Zweifelsfällen sollten die Patienten für angemessene Untersuchungen an einen Neurologen überwiesen werden. Das Auftreten von Bewegungsstörungen, wie etwa Parkinson-Symptome, Restless-Legs-Syndrom, Tremor und Ganginstabilität, sollte zu einem definitiven Absetzen von Trimetazidin veranlassen. Diese Fälle haben eine niedrige Prävalenz und sind in der Regel nach Behandlungsabbruch reversibel. Bei den meisten Patienten, die sich erholten, gingen die Symptome innerhalb von vier Monaten nach Absetzen von Trimetazidin zurück. Wenn die Parkinson-Symptome mehr als vier Monate nach Absetzen des Arzneimittels anhalten, sollte die Meinung eines Neurologen eingeholt werden. Vorsicht ist geboten, wenn Trimetazidin an Patienten verschrieben wird, bei denen aufgrund einer mäßig eingeschränkten Nierenfunktion eine erhöhte Exposition zu erwarten ist, oder bei älteren Patienten über 75 Jahren.

Der CHMP befürwortete eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC), um das Ergebnis der vorliegenden Überprüfung bekannt zu geben.

Der CHMP verständigte sich außerdem zwecks Durchführung einer Studie auf einen Prüfplan zur Beurteilung der Wirkung von Nierenfunktionsstörung und Alter auf die Pharmakokinetik von Trimetazidin. Vereinbart wurde auch die Forderung einer PASS-Studie (Post-Authorisation Safety Study), die sich mit allen wichtigen potenziellen und nachgewiesenen Risiken befasst, insbesondere

Parkinsonismus, sowie einer Arzneimittelanwendungsstudie zur Überprüfung, ob sich die verschreibenden Ärzte an die nach der Zulassung eingeführten Änderungen bezüglich der Einschränkungen bei den Indikationen halten.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Daher schlussfolgerte der Ausschuss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Trimetazidin enthaltenden Arzneimitteln als Begleittherapie für die symptomatische Behandlung von Patienten mit stabiler Angina pectoris, die mit antianginösen Erstlinientherapien nicht ausreichend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen, unter normalen Anwendungsbedingungen unter Berücksichtigung der Beschränkungen, Warnhinweise, Änderungen an den Produktinformationen, zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung positiv bleibt. Bezüglich der beiden anderen Indikationen zur symptomatischen Behandlung von Tinnitus, Vertigo und Gesichtsfeldstörungen schlussfolgerte der CHMP, dass angesichts der neu verfügbaren Sicherheitsdaten und der sehr begrenzten Wirksamkeit der Nutzen die Risiken unter normalen Anwendungsbedingungen nicht mehr überwiegt und diese therapeutischen Indikationen daher gestrichen werden sollten.

Begründung für die Änderungen der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen

In der Erwägung, dass

- der Ausschuss der Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG Rechnung getragen hat,
- der Ausschuss alle verfügbaren vorgelegten Daten aus klinischen Studien, veröffentlichter Literatur und Erfahrungen nach Inverkehrbringen zur Sicherheit von Trimetazidin enthaltenden Arzneimitteln, insbesondere in Bezug auf das Parkinson-Syndrom und in Zusammenhang stehende Ereignisse, überprüft hat und schlussfolgerte, dass Trimetazidin mit dem Auftreten des Parkinson-Syndroms und in Zusammenhang stehender Ereignisse assoziiert ist,
- der Ausschuss auch die kumulativen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten berücksichtigte, die für die Anwendungsgebiete der Prophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen, der symptomatischen Begleitbehandlung von Vertigo und Tinnitus sowie der Begleitbehandlung gefäßbedingter Verschlechterungen der Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen vorgelegt wurden,
- der Ausschuss der Meinung ist, dass der Nutzen weiterhin die Risiken bei Patienten mit Angina pectoris überwiegt, aber dass die Behandlung darauf beschränkt sein sollte, als Begleitbehandlung zu bestehenden Behandlungen bei Patienten angewendet zu werden, die mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris nicht ausreichend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen,
- der CHMP bezüglich der Indikationen zur symptomatischen Behandlung von Tinnitus, Vertigo und Gesichtsfeldstörungen schlussfolgerte, dass angesichts der neu verfügbaren Sicherheitsdaten und der sehr begrenzten Wirksamkeit der Nutzen die Risiken unter normalen Anwendungsbedingungen nicht mehr überwiegt und diese therapeutischen Indikationen daher gestrichen werden sollten,
- der Ausschuss unter Berücksichtigung aller derzeit verfügbaren Sicherheitsdaten schlussfolgerte, dass Trimetazidin bei Patienten mit Parkinson-Krankheit, Parkinson-Symptomen, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und anderen in Zusammenhang stehenden

Bewegungsstörungen sowie bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) kontraindiziert sein sollte,

- der Ausschuss auch darauf hinwies, dass Trimetazidin Parkinson-Symptome (Tremor, Akinese, Hypertonie) verursachen oder verschlimmern kann und das Auftreten von Bewegungsstörungen, wie etwa von Parkinson-Symptomen, Restless-Legs-Syndrom, Tremor und Ganginstabilität, zu einem definitiven Absetzen von Trimetazidin veranlassen sollte, wobei diese Fälle eine niedrige Prävalenz haben und in der Regel nach Behandlungsabbruch reversibel sind, und Vorsicht geboten ist, wenn Trimetazidin an Patienten verschrieben wird, bei denen eine erhöhte Exposition zu erwarten ist, wie etwa bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten über 75 Jahren,

schlussfolgerte der Ausschuss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Trimetazidin enthaltenden Arzneimitteln nur als Begleittherapie für die symptomatische Behandlung von Patienten mit stabiler Angina pectoris, die mit antianginösen Erstlinientherapien nicht ausreichend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen, unter normalen Anwendungsbedingungen unter Berücksichtigung der Beschränkungen, Warnhinweise, Änderungen an den Produktinformationen, zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung positiv bleibt.

ANHANG III

ÄNDERUNGEN RELEVANTER ABSCHNITTE DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND PACKUNGSBEILAGE

A. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

4.1 Anwendungsgebiete

[derzeitig genehmigte Indikationen sollten gelöscht und durch die folgende ersetzt werden]

Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[folgender Wortlaut sollte eingefügt werden]

Die Dosis ist eine Tablette zu 20 mg oder 1 ml (20 Tropfen) der Tropfenlösung Trimetazidin dreimal täglich zu den Mahlzeiten.

Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten.

[...]

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [30-60] ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2), beträgt die empfohlene Dosis eine 20-mg-Tablette oder 1 ml (20 Tropfen) der Tropfenlösung zweimal täglich, und zwar eine morgens und eine abends während den Mahlzeiten.

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [30-60] ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2), beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann die Trimetazidin-Exposition aufgrund einer altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis eine 20-mg-Tablette oder 1 ml (20 Tropfen) der Tropfenlösung zweimal täglich, und zwar eine morgens und eine abends während den Mahlzeiten.

Bei älteren Patienten muss eine Aufdosierung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei älteren Patienten kann die Trimetazidin-Exposition aufgrund einer altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück.

Bei älteren Patienten muss eine Aufdosierung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trimetazidin bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

[...]

4.3 Gegenanzeigen

[derzeitig zugelassene Gegenanzeigen sollten gelöscht und durch die folgenden ersetzt werden]

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen,
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[folgender Wortlaut sollte eingefügt werden]

[...]

Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zweifelsfall sind Patienten für entsprechende Untersuchungen an einen Neurologen zu überweisen.

Wenn Bewegungsstörungen wie Parkinson-Symptome, Restless-Legs-Syndrom, Tremor oder unsicherer Gang auftreten, muss die Behandlung mit Trimetazidin beendet werden und darf nicht wieder aufgenommen werden.

Diese Fälle sind sehr selten und in der Regel nach Beendigung der Behandlung reversibel. Bei der Mehrzahl der Patienten bildeten sich die Symptome innerhalb von 4 Monaten nach Absetzen von Trimetazidin zurück. Bei Patienten, bei denen die Parkinson-Symptome vier Monate nach Absetzen des Arzneimittels persistieren, ist die Meinung eines Neurologen einzuholen.

Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei den folgenden Patienten ist bei Verordnung von Trimetazidin Vorsicht geboten, da eine erhöhte Exposition zu erwarten ist:

- Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2),
- Ältere Patienten über 75 Jahren (siehe Abschnitt 4.2).

[...]

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

[der derzeitig zugelassene Wortlaut dieses Abschnitts sollte gelöscht und durch folgenden ersetzt werden]

In klinischen Studien hat Trimetazidin keine hämodynamische Wirkung gezeigt, allerdings wurden im Rahmen der Postmarketing-Erfahrung Fälle von Benommenheit und Müdigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können.

4.8 Nebenwirkungen

[folgender Wortlaut sollte eingefügt werden]

[...]

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugte Bezeichnung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Benommenheit, Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-Legs-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit)
Herzerkrankungen	Selten	Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Selten	Arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindelgefühl oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Flushing
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Abdominelle Schmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit und Erbrechen
	Nicht bekannt	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag, Pruritus, Urtikaria.
	Nicht bekannt	Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Agranulozytose Thrombozytopenie Thrombozytopenische Purpura
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis

[...]

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

[folgender Wortlaut sollte eingefügt werden]

[...]

Wirkmechanismus

[...]

Trimetazidin hemmt die β -Oxidation von Fettsäuren, indem es die langkettige 3-Ketoacyl-CoA-Thiolase blockiert. Dadurch wird die Glukoseoxidation verstärkt. Die Energiegewinnung durch Glukoseoxidation verbraucht in den ischämischen Zellen weniger Sauerstoff als die β -Oxidation. Eine Verstärkung der Glukoseoxidation optimiert die Energieprozesse in den Zellen und erhält dadurch den Energiestoffwechsel während einer Ischämie aufrecht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antiischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien wiesen die Wirksamkeit und Sicherheit von Trimetazidin bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Angina pectoris nach, entweder alleine oder bei unzureichender Wirkung anderer antianginöser Arzneimittel.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studie an 426 Patienten (TRIMPOL-II) bewirkte die zusätzliche Gabe von Trimetazidin (60 mg/Tag) zu Metoprolol 100 mg pro Tag (50 mg zweimal täglich) über 12 Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung der Parameter von Belastungstests und der klinischen Symptome gegenüber Placebo: Gesamtbelastungsdauer: +20,1 sec, $p=0,023$; Gesamtbelastung: +0,54 MET, $p=0,001$; Zeit bis zu einer ST-Streckensenkung um 1 mm: +33,4 sec, $p=0,003$; Zeit bis zum Einsetzen pektanginöser Beschwerden: +33,9 sec., $p<0,001$; pektanginöse Anfälle/Woche: -0,73 Anfälle/Woche $p=0,014$ und Verbrauch an kurzwirksamen Nitraten/Woche: -0,63; $p=0,032$; ohne Veränderung hämodynamischer Parameter.

In einer Subgruppenauswertung ($n=173$) einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studie an 223 Patienten (Sellier) bewirkte die 8-wöchige Gabe einer Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit 35 mg Trimetazidin (zweimal täglich) zusätzlich zu 50 mg Atenolol (einmal täglich) in Belastungstests eine signifikante Verlängerung (+34,4 sec., $p=0,03$) der Zeit bis zu einer 1mm ST-Streckensenkung gegenüber Placebo, 12 Stunden nach Medikamenteneinnahme. Ein signifikanter Unterschied konnte ebenfalls für den Zeitpunkt bis zum Einsetzen pektanginöser Beschwerden gezeigt werden ($p=0,049$). Für die übrigen sekundären Endpunkte (Gesamtbelastungsdauer, Gesamtarbeit und klinische Endpunkte) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

In einer dreimonatigen randomisierten, doppelblinden Studie mit 1962 Patienten (Vasco-Studie) wurde die zusätzliche Gabe von zwei Dosierungen von Trimetazidin (70 mg/Tag und 140 mg/Tag) zu Atenolol 50 mg pro Tag gegenüber Placebo getestet. In der Gesamtpopulation, inklusive asymptomatische und symptomatische Patienten, konnte kein Nutzen von Trimetazidin in Bezug auf ergometrische Endpunkte (Gesamtbelastungsdauer, Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung, Zeit bis zum Einsetzen pektanginöser Beschwerden) und klinische Endpunkte, gezeigt werden. In der Subgruppe von symptomatischen Patienten ($n = 1574$) definiert in einer Post-hoc Analyse, verbesserte Trimetazidin (140 mg) jedoch signifikant die Gesamtbelastungsdauer (+23.8 Sekunden gegenüber +13.1 Sekunden Placebo; $p=0.001$) und die Zeit bis zum Einsetzen pektanginöser Beschwerden (+46.3 Sekunden gegenüber +32.5 Sekunden Placebo; $p=0.005$).

B. PACKUNGSBEILAGE

[folgender Wortlaut sollte in den relevanten Abschnitten eingefügt werden]

1. Was ist <{Name(Phantasiebezeichnung)}> und wofür wird es angewendet?

Dieses Arzneimittel soll in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei der Behandlung der Angina pectoris (durch eine Erkrankung der Herzkranzgefäße verursachter Brustschmerz) bei Erwachsenen angewendet werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <{Name(Phantasiebezeichnung)}> beachten?

<{Name(Phantasiebezeichnung)}> darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Trimetazidin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie eine Parkinson-Krankheit haben: Dabei handelt es sich um eine Erkrankung des Gehirns, die zu Bewegungsstörungen führt (Zittern, starre Körperhaltung, langsame Bewegungen, schlurfender Gang und Gleichgewichtsstörungen beim Gehen),

- wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie <{Name(Phantasiebezeichnung)}> einnehmen.

[...]

Dieses Arzneimittel kann Beschwerden wie Zittern, starre Körperhaltung, langsame Bewegungen, schlurfender Gang und Gleichgewichtsstörungen beim Gehen verursachen oder verstärken. Hiervon sind insbesondere ältere Patienten betroffen. Bitte achten Sie auf derartige Beschwerden und informieren Sie Ihren Arzt, der dann möglicherweise Ihre Behandlung neu bewertet.

[...]

Kinder und Jugendliche

<{Name(Phantasiebezeichnung)}> wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen.

[...]

Schwangerschaft und Stillzeit

[...]

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann bei Ihnen Benommenheit und Schläfrigkeit hervorrufen und damit Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

3. Wie ist <{Name(Phantasiebezeichnung)}> einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von <{Name(Phantasiebezeichnung)}> 20 mg beträgt dreimal täglich eine Tablette während den Mahlzeiten.

Die empfohlene Dosis von <{Name(Phantasiebezeichnung)}> 20 mg/ml Lösung beträgt 20 Tropfen dreimal täglich während den Mahlzeiten.

Die empfohlene Dosis von <{Name(Phantasiebezeichnung)}> 35 mg beträgt zweimal täglich eine Tablette, jeweils morgens und abends zu einer Mahlzeit.

Wenn Sie eine Nierenerkrankung haben oder älter als 75 Jahre sind, wird Ihr Arzt Ihre Dosis gegebenenfalls anpassen.

[...]

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[...]

Häufig:

Benommenheit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Durchfall, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Juckreiz, Quaddeln und Schwächegefühl.

Selten:

Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag (auch Palpitationen genannt), zusätzliche Herzschläge, beschleunigter Herzschlag, Blutdruckabfall beim Aufstehen, der Benommenheit, Schwindel oder einen Ohnmachtsanfall hervorruft, allgemeines Unwohlsein, Schwindel, Stürze, plötzliche Hautrötung.

Nicht bekannt

Extrapyramidale Symptome (ungewöhnliche Bewegungen wie klein- oder grobschlägiges Zittern der Hände und Finger, sich verdrehende Körperbewegungen, schlurfender Gang und Steifheit der Arme und Beine), die sich in der Regel nach Beendigung der Behandlung zurückbilden.

Schlafstörungen (Schwierigkeiten beim Schlafen, Schläfrigkeit), Verstopfung, ein schwerwiegender, den gesamten Körper betreffender roter Hautausschlag mit Blasenbildung, Anschwellen von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen, das Schluck- oder Atemprobleme hervorrufen kann.

Schwere Verringerung der Anzahl von weißen Blutkörperchen, die zu einer erhöhten Infektneigung führt, Verringerung der Blutplättchen, die das Risiko für Blutungen und blaue Flecken erhöht. Eine Erkrankung der Leber (Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, allgemeines Unwohlsein, Fieber, Juckreiz, Gelbfärbung der Haut und Augen, heller Stuhl, dunkler Urin).

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Anhang IV

Auflagen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Auflagen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die zuständigen nationalen Behörden des Mitgliedstaates/der Mitgliedstaaten oder ggf. des Referenzmitgliedstaates/der Referenzmitgliedstaaten stellen sicher, dass folgende Auflagen von dem bzw. den Inhaber(n) der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

Auflagen	Datum
DHPC-Mitteilung gemäß Aktionsplan und Auflagen, die vom CHMP vereinbart wurden.	Innerhalb von 30 Tagen nach Kommissionsentscheidung
<p><u>Klinische Sicherheit</u></p> <p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll eine pharmakokinetische Studie zur Beurteilung der Wirkung von Nierenfunktionsstörung und Alter auf die Pharmakokinetik von Trimetazidin gemäß dem vom CHMP vereinbarten Prüfplan durchführen. Die Endergebnisse der Studie werden den zuständigen nationalen Behörden des Mitgliedstaates/der Mitgliedstaaten oder des Referenzmitgliedstaates/der Referenzmitgliedstaaten bis zu folgendem Datum vorgelegt:</p>	30. September 2014.
<p><u>PhV 1</u></p> <p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll eine Arzneimittelanwendungsstudie durchführen, um zu überprüfen, ob sich die verschreibenden Ärzte an die nach der Zulassung eingeführten Änderungen bezüglich der Einschränkungen bei den Indikationen halten. Der endgültige Prüfplan wird innerhalb von 60 Tagen nach Kommissionsentscheidung dem Mitgliedstaat/ den Mitgliedstaaten oder dem Referenzmitgliedstaat/den Referenzmitgliedstaaten zur endgültigen Annahme vor Beginn der Studie vorgelegt. Der Abschlussbericht der Studie wird den zuständigen nationalen Behörden des Mitgliedstaates/der Mitgliedstaaten oder des Referenzmitgliedstaates/der Referenzmitgliedstaaten bis zu folgendem Datum vorgelegt:</p>	30. September 2014
<p><u>PhV 2</u></p> <p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird eine PASS-Studie durchführen, die sich mit allen wichtigen potenziellen und nachgewiesenen Risiken befasst, insbesondere Parkinsonismus. Der vollständige Prüfplan für die innerhalb der Kohorte der European Society of Cardiology eingebettete Fall-Kontroll-Studie zur Untersuchung des potenziellen Zusammenhangs zwischen extrapyramidalen Symptomen (EPS) und Trimetazidin wird innerhalb von 60 Tagen nach Kommissionsentscheidung dem Mitgliedstaat/ den Mitgliedstaaten oder dem Referenzmitgliedstaat/den Referenzmitgliedstaaten vorgelegt, um diesen vor Beginn der Studie fertigzustellen. Der Abschlussbericht der Studie wird dem Mitgliedstaat/ den Mitgliedstaaten oder dem Referenzmitgliedstaat/den Referenzmitgliedstaaten bis zu folgendem Datum vorgelegt:</p>	31. März 2015: Pilotstudie 31. Dezember 2016: Hauptkohorte (1-Jahres-Ergebnisse)