

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der
Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Trimetazidin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus Spontanberichten über das Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs und einer positiven De-Challenge, hält der federführende Mitgliedsstaat einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Trimetazidin und Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) zumindest für eine plausible Möglichkeit. Der federführende Mitgliedsstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Trimetazidin-hältigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

Darüber hinaus und in Anbetracht der verfügbaren Daten aus Spontanmeldungen, einschließlich Fällen mit engem zeitlichem Zusammenhang und positiver De-Challenge, hält der federführende Mitgliedsstaat einen Kausalzusammenhang zwischen Trimetazidin und Parästhesie zumindest für eine plausible Möglichkeit. Der federführende Mitgliedsstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Trimetazidin-hältigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Trimetazidin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Trimetazidin enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist. Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

1. Empfehlung zum Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- **Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Der folgende Text sollte an der/den bestehenden Stelle(n), an der/denen schwere Hautreaktionen (z. B. AGEP) aufgeführt sind, in dem bestehenden Absatz über schwere Hautreaktionen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation hinzugefügt werden. Im Falle, dass noch kein ähnlicher Wortlaut vorhanden ist, sollte der gesamte Text eingefügt werden. Für den Fall, dass die Fachinformation bereits eine ähnliche oder strengere Empfehlung zu SCARs enthält, bleibt die ähnliche oder strengere Empfehlung gültig und sollte bleiben.

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARs)

In Zusammenhang mit der Trimetazidin-Behandlung wurden schwere kutane Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), einschließlich dem Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akutem generalisierten pustulösen Exanthem (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sind die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hinzuweisen und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Trimetazidin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden (falls erforderlich).

- **Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen**

Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufigkeit: Nicht bekannt - **Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)**, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) **(siehe Abschnitt 4.4)**

Packungsbeilage

- **Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von <Arzneimittelname> beachten?**

Schwere Hautreaktionen, einschließlich dem Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akutem generalisierten pustulösen Exanthem (AGEP), wurden im Zusammenhang mit <Arzneimittelname> berichtet. Beenden Sie die Anwendung von <Arzneimittelname> und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome in Zusammenhang mit dieser ersten Hautreaktion bemerken.

- **Abschnitt 4 - Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Beenden Sie die Anwendung von <Arzneimittelname> und wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- **Ausgedehnter Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzymwerte, Blutanomalien (Eosinophilie), vergrößerte Lymphknoten und Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, auch als DRESS bezeichnet). Siehe auch Abschnitt 2.**

- **Schwerer generalisierter roter Hautausschlag mit Blasenbildung**

(...)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

~~Den gesamten Körper betreffender roter Hautausschlag mit Blasenbildung~~

2. Empfehlung zu Parästhesie

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklasse Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit: Gelegentlich

Parästhesie

Packungsbeilage

Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Gelegentliche Nebenwirkungen: betrifft 1 von 100 Behandelten

- **Ungewöhnliches Gefühl in der Haut, wie z. B. Kribbeln oder Ameisenlaufen (Parästhesie)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im April 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	10. Juni 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	8. August 2024