



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3. September 2012  
EMA/412151/2012 Rev 1  
EMA/H/A-31/1305

## Fragen und Antworten zur Überprüfung von Arzneimitteln, die Trimetazidin (20 mg-Tabletten, 35 mg-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung und 20 mg/ml orale Lösung) enthalten

Ausgang eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung

Am 21. Juni 2012 hat die Europäische Arzneimittel-Agentur aufgrund von Bedenken über die Wirksamkeit von Trimetazidin enthaltenden Arzneimitteln und Berichten über Bewegungsstörungen, wie etwa Parkinson-Symptome, die im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln gemeldet worden waren, eine Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Trimetazidin durchgeführt. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur kam zu dem Schluss, dass der Nutzen bei Patienten mit Angina pectoris weiterhin die Risiken überwiegt, aber dass die Behandlung darauf beschränkt sein sollte, bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris nicht ausreichend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen, als Begleitbehandlung zu bestehenden Behandlungen angewendet zu werden. Bezüglich der symptomatischen Behandlung von Tinnitus, Vertigo und Gesichtsfeldstörungen schlussfolgerte der CHMP, dass der Nutzen die Risiken nicht mehr überwiegt und diese Anwendungen nicht mehr genehmigt werden sollten. Darüber hinaus empfahl der Ausschuss die Aufnahme von neuen Gegenanzeigen und Warnhinweisen, um das mögliche Risiko von Bewegungsstörungen im Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels zu verringern und zu handhaben.

### Was ist Trimetazidin?

Trimetazidin ist ein Arzneimittel, das zur Prophylaxe von Anginaanfällen angewendet wird. Es handelt sich dabei um Schmerzen in Brust, Rücken und Kiefer, die bei körperlicher Anstrengung plötzlich aufgrund eines verminderten Blutflusses zum Herzen auftreten. Angina ist gewöhnlich mit einer Verengung der sogenannten Koronararterien, der Blutgefäße, die das Herz versorgen, verbunden.

Trimetazidin ist ein „metabolischer Wirkstoff“, d. h., ein Arzneimittel, das den Stoffwechsel (den Prozess, bei dem im Körper Stoffe abgebaut werden) beeinflusst. Man nimmt an, dass dieser Wirkstoff



durch eine Erhöhung des Glukosestoffwechsels vor myokardialer Ischämie (verminderte Blutversorgung des Herzmuskels) schützt.

Trimetazidin wird zudem zur Behandlung von Vertigo (Schwindelgefühl) und Tinnitus (Ohrensausen) sowie von verminderter Sehkraft und Gesichtsfeldstörungen (unklares oder gestörtes Sehvermögen) aufgrund von Gefäßproblemen angewendet.

Trimetazidin enthaltende Arzneimittel sind seit den 1970er Jahren erhältlich und werden derzeit in Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Polen, Portugal, Rumänien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn und Zypern vertrieben. Sie werden unter der Phantasiebezeichnung Vastarel und anderen Handelsnamen vertrieben.

## **Warum wurde Trimetazidin überprüft?**

Im April 2011 gelangte die französische Arzneimittelbehörde nach einer Prüfung der Evidenz in Frankreich zu dem Schluss, dass die Risiken von Trimetazidin enthaltenden Arzneimitteln in allen genehmigten Anwendungsgebieten größer als deren Nutzen wären. Ein Hauptgrund zur Besorgnis war, dass die Wirksamkeit von Trimetazidin in keinem der genehmigten Anwendungsgebiete überzeugend nachgewiesen wurde, da die Studien zur Stützung der genehmigten Anwendungen verschiedene methodische Schwächen aufwiesen und nur einen geringen Nutzen aufzeigten.

Darüber hinaus bestanden aufgrund von Berichten über Parkinson-Syndrom (einer Gruppe von Symptomen, die Zittern, langsame Bewegungen und Muskelsteifheit umfasst) und andere Bewegungsstörungen, wie Tremor (Muskelzittern), Muskelrigidität und Gehstörungen, sowie über das Syndrom der unruhigen Beine (Restless Legs, eine Störung, bei der der Patient, gewöhnlich nachts, das unkontrollierbare Verlangen verspürt, seine Glieder zu bewegen, um unangenehme, schmerzhaft oder eigenartige Gefühle im Körper abzustellen) Bedenken im Hinblick auf die Sicherheit von Trimetazidin enthaltenden Arzneimitteln. Diese Symptome wurden bei einigen Patienten ohne anamnestisch bekanntes Parkinson-Syndrom beobachtet und klangen in vielen Fällen nach Absetzen von Trimetazidin ab.

Trotz der strengeren Warnhinweise in den Verschreibungsinformationen dieser Arzneimittel hatte die französische Arzneimittelbehörde nach wie vor Bedenken, dass der Nutzen von Trimetazidin dessen Risiken nicht überwiegen würde. Sie bat den CHMP daher am 22. April 2011 um ein Gutachten über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Trimetazidin enthaltenden Arzneimitteln und zu der Frage, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel in der gesamten EU aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte.

## **Welche Daten hat der CHMP überprüft?**

Der CHMP prüfte Daten aus klinischen Studien, der veröffentlichten Literatur und Spontanberichten über Nebenwirkungen sowie Daten, die von den Unternehmen, welche Trimetazidin enthaltende Arzneimittel vermarkten, vorgelegt wurden.

## **Welche Schlussfolgerungen zog der CHMP?**

Bezüglich der Anwendung von Trimetazidin bei Angina pectoris stellte der Ausschuss fest, dass die zum Nachweis der Wirkungen durchgeführten Studien einige Einschränkungen aufwiesen und oftmals von kurzer Dauer waren. Obwohl in den Studien nicht gezeigt wurde, dass der Nutzen von Trimetazidin

dessen Risiken überwiegt, wenn es allein als Erstlinienbehandlung eingesetzt wird, stützten die Studien die Anwendung von Trimetazidin als Begleitbehandlung zu bestehenden Behandlungen bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris nicht ausreichend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen. Um dem Fehlen von Langzeitdaten zu Trimetazidin Rechnung zu tragen, wird eine Studie zur Untersuchung der Langzeitwirkungen von Trimetazidin durchgeführt werden.

Im Hinblick auf die Anwendung von Trimetazidin bei Tinnitus, Vertigo und Gesichtsfeldstörungen wiesen die Studien eine mangelhafte Methodik auf und zeigten beim Vergleich zu Placebo (einer Scheinbehandlung) oder alternativen Arzneimitteln keinen klinischen Nutzen von Trimetazidin. Der CHMP nahm zudem zur Kenntnis, dass Trimetazidin zur Behandlung dieser Leiden bei älteren Patienten oft über einen längeren Zeitraum und in höheren Dosen als empfohlen angewendet wird, wodurch sich das Risiko für Nebenwirkungen wie etwa Stürze erhöht und die Anwendung von Trimetazidin für diese Leiden untergraben wird.

Eine Analyse von relevanten Sicherheitsdaten zeigte, dass Bewegungsstörungen, einschließlich Parkinson, im Zusammenhang mit der Anwendung von Trimetazidin nicht ausgeschlossen werden können, obwohl diese nicht üblich und nach Absetzen von Trimetazidin reversibel sind. Der CHMP empfahl daher, einen Warnhinweis in Bezug auf Trimetazidin-induziertem Parkinson, sowie dessen Diagnose und Behandlung in die Produktinformationen einzufügen. Es wurde zudem empfohlen, Trimetazidin für Patienten mit Parkinson oder Parkinson-Symptomen und für Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion als kontraindiziert auszuweisen.

Auf der Grundlage der Beurteilung der derzeit verfügbaren Daten und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen von Trimetazidin weiterhin dessen Risiken überwiegt, wenn es bei Patienten mit Angina pectoris als Begleitbehandlung angewendet wird. Es sollten aber Änderungen an den Produktinformationen vorgenommen werden, um die sichere Anwendung dieser Arzneimittel sicherzustellen. Bezüglich der Anwendung bei Tinnitus, Vertigo und Gesichtsfeldstörungen überwiegt der Nutzen die Risiken nicht mehr und der CHMP empfahl, diese Anwendungen nicht mehr zu genehmigen. Es wird auf nationaler Ebene eine schriftliche Mitteilung an Ärzte verteilt werden, um sie über die Änderungen in Bezug auf die genehmigten Anwendungsgebiete von Trimetazidin zu informieren.

Eine ausführliche Beschreibung aller Änderungen, die an den Informationen für Ärzte und Patienten vorgenommen wurden, finden Sie [hier](#).

## Wie lauten die Empfehlungen für Patienten?

- Es besteht keine Notwendigkeit für eine dringende Änderung der Behandlung, allerdings werden die Ärzte die Behandlung ihrer Patienten im Rahmen des nächsten routinemäßigen Besuchs überprüfen.
- Patienten, die derzeit Trimetazidin für die Behandlung von Tinnitus, Vertigo und Sehstörungen erhalten, sollten zur Umstellung auf eine geeignete alternative Behandlung ihren Arzt konsultieren.
- Patienten, die derzeit Trimetazidin zur Behandlung von Angina pectoris erhalten, sollten ihren Arzt konsultieren, um sicherzustellen, dass dies die geeignetste Behandlung für ihre Erkrankung ist oder um gegebenenfalls eine alternative Behandlung zu vereinbaren.
- Patienten, die etwaige Fragen haben, sollten sich an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

## Wie lauten die Empfehlungen für verschreibende Ärzte?

- Es besteht keine Notwendigkeit für eine dringende Änderung der Behandlung, allerdings sollten Ärzte die Behandlung ihrer Patienten im Rahmen des nächsten routinemäßigen Besuchs überprüfen.
- Ärzte sollten Trimetazidin nicht mehr zur Behandlung von Tinnitus, Vertigo und Sehstörungen verschreiben und die Patienten auf eine geeignete alternative Behandlung umstellen.
- Trimetazidin sollte nur zur symptomatischen Behandlung von Angina pectoris angewendet werden, und zwar ausschließlich als Begleitbehandlung zu bestehenden Behandlungen bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris nicht ausreichend eingestellt werden können oder diese nicht vertragen.
- Trimetazidin darf nicht an Patienten mit Parkinson oder Parkinson-Symptomen und an Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion verschrieben werden. Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Dosis reduziert werden.
- Trimetazidin sollte bei Patienten, die Bewegungsstörungen wie etwa Parkinson-Symptome entwickeln, auf Dauer abgesetzt werden. Sollten Parkinson-Symptome über mehr als vier Monate nach Absetzen des Arzneimittels anhalten, muss ein Neurologe konsultiert werden.

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission zu diesem Gutachten erging am 3. September 2012.