

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der EMA für die
Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Meprobamat enthaltenden Arzneimitteln zur oralen Anwendung (siehe Anhang I)

Meprobamat ist ein Carbamat-Derivat, das als Beruhigungsmittel des zentralen Nervensystems mit angstlösenden, beruhigenden und muskelentspannenden Eigenschaften wirkt. Meprobamat gilt als ein Wirkstoff mit relativ geringer therapeutischer Breite und steiler Dosis-Wirkungs-Kurve, was mit einem erhöhten Risiko für versehentliche Überdosierungen mit schwerwiegenden und möglicherweise tödlichen unerwünschten Ereignissen einhergeht, zu denen Koma, profunde Hypotonie, Hypothermie, Atemstillstand und kardiogener Schock zählen. Meprobamat kann physische und psychische Abhängigkeit und ein potenziell lebensbedrohliches Entzugssyndrom mit Delirium bei einem plötzlichen Entzug verursachen, insbesondere nach einer protrahierten Anwendung, und dabei mit pharmakologischen Wirkungen, die denen von Alkohol und Schlafmitteln ähneln, wobei dies aufgrund der Art des Arzneimittels auch innerhalb einer normalen Dosis und Behandlungsdauer auftreten kann. In der EU wurden orale Formulierungen von Meprobamat als verschreibungspflichtige Arzneimittel zugelassen. Es ist als Einzelpräparat oder in Form von fixen Kombinationen mit anderen Substanzen erhältlich. In Europa wurde eine Reihe von Indikationen zugelassen, darunter Unterstützung für den Alkoholentzug, Behandlung von Angstzuständen, Behandlung von Muskelverspannungen, Krämpfen oder spastischen Zuständen von Willkürmuskeln, symptomatische Behandlung von funktionellen Verdauungsstörungen, Behandlung von Migräneanfällen und Behandlung von gelegentlicher Schlaflosigkeit. Meprobamat kann bei prädisponierten Patienten generalisierte tonisch-klonische Anfälle auslösen, einen Zustand, der durch eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Konvulsionen gekennzeichnet ist, was während eines Alkoholentzugs von Nachteil sein kann.

Im Anschluss an eine Reihe von französischen nationalen Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfungen sowie Pharmakovigilanzanalysen zu Meprobamat traf die zuständige nationale Behörde Frankreichs (Afssaps) Maßnahmen zur Risikominimierung, um die nachgewiesenen Risiken von Meprobamat zu reduzieren, und leitete nationale Pharmakovigilanzanalysen ein, um die Auswirkung dieser Maßnahmen zu bewerten. Zwei neue Pharmakovigilanzanalysen von Daten aus Spontanberichten, die vom CRPV (*Centre régional de pharmacovigilance*) in Lille durchgeführt und 2011 abgeschlossen wurden, zeigten keine signifikante Auswirkung der zur Risikominimierung getroffenen Maßnahmen auf und brachten den Mangel an klinischen Daten über den Nutzen dieser Arzneimittel zum Ausdruck. Die Afssaps war zudem besonders über die unerwünschten Ereignisse bei älteren Patienten besorgt. Daher erachtete die Afssaps das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Meprobamat enthaltenden Arzneimitteln für ungünstig und benachrichtigte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) am 25. Juli 2011 über ihr Vorhaben, die französischen Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Meprobamat enthaltenden Arzneimitteln mit Wirkung ab Januar 2012 auszusetzen. Daraufhin wurde auf europäischer Ebene automatisch ein Verfahren gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2011/83/EG für Meprobamat enthaltende Arzneimittel zur oralen Anwendung eingeleitet.

Erörterungen zur Sicherheit

Der CHMP überprüfte die verfügbaren Daten, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, war jedoch der Auffassung, dass diese begrenzten Daten unzureichend waren, um hinsichtlich der Sicherheit von Meprobamat und der Vorhersehbarkeit von jeglichen verbundenen Risiken Schlussfolgerungen zu ziehen. Um eine Bewertung des Sicherheitsprofils von Meprobamat, hauptsächlich der neurologischen und psychischen unerwünschten Nebenwirkungen einschließlich der Arzneimittelabhängigkeit und der schwerwiegenden Entzugssymptome unter normalen Anwendungsbedingungen und insbesondere bei älteren Patienten vorzunehmen, überprüfte der CHMP daher die Daten aus den beiden Pharmakovigilanzanalysen der Sicherheitsdaten von Meprobamat, die von dem CRPV in Lille durchgeführt wurden und auf deren Grundlage von der Afssaps die Entscheidung getroffen wurde, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der betroffenen Arzneimittel auszusetzen. In der ersten Analyse wurden Meprobamat-Einzelpräparate untersucht, die als Entzugshilfe für alkoholabhängige Personen indiziert sind, mit einer Behandlungsdauer von 1 bis 3 Wochen und maximal bis 12 Wochen. Bei dieser Analyse wurde die Auswirkung der 2009 getroffenen Maßnahmen zur Risikominimierung (Einschränkung der Indikationen, Reduzierung der Packungsgröße und Verteilung einer Information für Fachkreise) auf deren Risikoprofil bewertet. Der festgelegte Untersuchungszeitraum deckte den Zeitraum von Juli 2009 bis März 2011 ab, und die resultierenden Daten wurden mit Daten aus dem Zeitraum von Mai 2006 bis

Juli 2009 verglichen. In der zweiten Analyse wurde ein Kombinationspräparat untersucht, das Meprobamat und Aceprometazin enthielt und für die Behandlung von gelegentlicher Schlaflosigkeit indiziert war, mit einer Behandlungsdauer von 2 bis 5 Tagen. Bei dieser Analyse wurde die Auswirkung der getroffenen Maßnahmen zur Risikominimierung (Einschränkung der Indikation und der Posologie sowie eine Reduzierung der Packungsgröße) auf sein Risikoprofil bewertet. Als Untersuchungszeitraum wurde der Zeitraum vom 1. Oktober 2005 bis zum 30. September 2010 festgelegt.

In Bezug auf die Meprobamat-Einzelpräparate wurden in der ersten Analyse des CPRV in Lille nach der Einführung der Maßnahmen zur Risikominimierung trotz einer auf der Grundlage von Verkaufsdaten angenommenen Reduzierung der Patientenexposition 119 medizinisch bestätigte Fälle ermittelt, was mit den Daten für den Zeitraum vor der Einführung vergleichbar war. Während des Untersuchungszeitraums traten die allgemein berichteten unerwünschten Ereignisse hauptsächlich in den Systemorganklassen (SOC) Erkrankungen des Nervensystems (29 %) und verfahrensbedingte Schädigungen/Intoxikationen und Komplikationen (12 %) auf. Andere häufige SOC waren psychische Störungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie hämatologische und lymphatische Erkrankungen (jeweils 6 % - 9 %). Die am häufigsten eingetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Koma (11 Fälle), Bewusstseinsstörungen (16 Fälle), Verwirrungszustände (15 Fälle) und Intoxikationen (33 Fälle, einschließlich absichtlicher, versehentlicher oder nicht spezifizierter Intoxikationen). Es wurden 6 Fälle einer Aspirationspneumonie und 3 Fälle von Sucht/Entzug berichtet. Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass obwohl der Anteil der älteren Patienten während des laufenden Untersuchungszeitraums um 10 % verringert war, die älteren Patienten nach wie vor die Altersgruppe darstellten, die in erster Linie betroffen war (40 % der Patienten über 65 Jahre und 32 % der Patienten über 75 Jahre). Fälle einer versehentlichen Überdosis (höhere als die empfohlenen Dosen über mehrere Tage) traten bei 9 % der Patienten auf. Auf der Grundlage von Auswertungsdaten aus einer Schadensfalldatenbank, die eine protrahierte Anwendung von Meprobamat zeigten, gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Daten ein Risiko für Arzneimittelabhängigkeit aufzeigten. Dies wurde durch die Analyse bestätigt, in der 9 Fälle von Abhängigkeit/Entzug während des Untersuchungszeitraums ermittelt wurden (3 schwerwiegende Fälle und 6 nicht schwerwiegende Fälle). Während des Untersuchungszeitraums wurden im Zusammenhang mit Meprobamat 7 Todesfälle berichtet (einschließlich 2 Fällen infolge von Überdosierungen). Dies ist mit den 15 Todesfällen (einschließlich 7 Fällen infolge von Überdosierungen) vergleichbar, die während des Zeitraums von Mai 2006 bis Juli 2009 verzeichnet wurden. Abschließend nahm der CHMP einen nicht tödlichen Fall von Koma zur Kenntnis, der bei einem Patienten mit Zirrhose nach schwerwiegendem Leberversagen auftrat. Angesichts der Tatsache, dass die Leberfunktion wahrscheinlich bei den meisten Patienten mit chronischen Alkoholproblemen beeinträchtigt ist, war der CHMP der Auffassung, dass für Patienten, die sich in einer Alkoholentzugsbehandlung befinden, die Gefahr von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen besteht.

In Bezug auf die Kombinationspräparate aus Meprobamat und Aceprometazin wurden in der zweiten Analyse vom CPRV in Lille während des Untersuchungszeitraums 365 medizinisch bestätigte Fälle ermittelt, von denen 277 (76 %) als schwerwiegend (entsprechend 894 unerwünschten Ereignissen) und 88 als nicht schwerwiegend (entsprechend 153 unerwünschten Ereignissen) verzeichnet wurden. Verglichen dazu wurden während des Zeitraums von 2001 bis 2006 308 schwerwiegende und nicht schwerwiegende Berichte verzeichnet. Bei der Analyse kam man zu dem Schluss, dass die Zahl der Berichte bezüglich Meprobamat/Aceprometazin nach der Einführung der Maßnahmen zur Risikominimierung nicht zurückgegangen war. Während des Untersuchungszeitraums traten die allgemein berichteten wichtigsten unerwünschten Ereignisse in den Systemorganklassen (SOC) Erkrankungen des Nervensystems (34 %) und verfahrensbedingte Schädigungen/Intoxikationen und Komplikationen (8 %) und allgemeine Erkrankungen (8 %) auf. Die am häufigsten verzeichneten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Komata (75 Fälle). Es lagen zudem Berichte über Bewusstseinsstörungen (36 Fälle), Stürze (30 Fälle), Hypotonie (26 Fälle) sowie Verwirrung und Desorientierung (20 Fälle) vor. Während des Untersuchungszeitraums wurden 30 Todesfälle berichtet, von denen 27 mit der Anwendung von psychotropen Arzneimitteln in Zusammenhang standen und 20 Überdosierungen betrafen. Sieben Komata hatten einen tödlichen Ausgang. Ein Zusammenhang mit der Anwendung von Meprobamat/Aceprometazin wurde in allen Fällen für möglich gehalten. Der CHMP war über das nachgewiesene Risiko einer Arzneimittelabhängigkeit auch in Fällen unter normalen Anwendungsbedingungen, wie dies durch die 17 berichteten Fälle von Arzneimittelabhängigkeit und Entzugssymptomen (13 schwerwiegende und 4 nicht schwerwiegende) nahegelegt wurde, besorgt. Die Risiken für schwerwiegende Entzugssymptome wurden auch von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen während der Anhörung anerkannt. Insgesamt betrafen die Berichte bei 22 % der Fälle Patienten im Alter von über 65 Jahren und in 13 % der Fälle Patienten im Alter von über 75 Jahren. Der CHMP nahm den geringfügigen Rückgang der Zahl der älteren Patienten zur Kenntnis, allerdings warf der hohe Anteil der älteren Patienten, die das Arzneimittel anwenden, Bedenken auf. Der CHMP war der Ansicht, dass die nachgewiesenen Risiken trotz der getroffenen Maßnahmen zur

Risikominimierung weiterhin bestehen, insbesondere für Patienten im Alter von über 65 Jahren, für die eine große Gefahr für Stürze und Verwirrung besteht.

Zusammenfassend nahm der CHMP die in den zwei französischen Pharmakovigilanzanalysen nachgewiesenen 52 Todesfälle (einschließlich 30 Fällen von Überdosierungen), für die ein Zusammenhang mit Meprobamat für möglich gehalten wurde, zur Kenntnis. Der CHMP bestätigte zudem die potenzielle Störwirkung einer Begleitmedikation, zumal die Patienten in fast allen Fällen gleichzeitig auch andere Arzneimittel, insbesondere psychotrope Arzneimittel, einnahmen. Allerdings war der CHMP der Auffassung, dass dies die Risiken für unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit Meprobamat aufgrund von Wechselwirkungen erhöht haben könnte und deshalb nicht ausgeschlossen werden könne, dass Meprobamat eine unterstützende Rolle gespielt hat. Dies ist für die älteren Patienten von besonderer Bedeutung.

Der CHMP überprüfte auch spontane Fallberichte, die der Eudravigilanz-Datenbank geliefert wurden und ermittelte 18 Fälle von versehentlichen Überdosierungen, von denen 17 einen tödlichen Ausgang hatten. Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass Meprobamat eine relativ geringe therapeutische Breite und eine steile Dosis-Wirkungs-Kurve hat, und gelangte deshalb zu dem Schluss, dass versehentliche Überdosierungen ein ernsthaftes Risiko bei der Anwendung von Meprobamat darstellen. Auf der Grundlage desselben Eudravigilanz-Datensatzes nahm der CHMP zudem 11 Fälle von Entzugssymptomen zur Kenntnis, von denen einer tödlich verlaufen war. Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass Meprobamat nach protrazierter Anwendung ein Abhängigkeitspotenzial besitzt, mit dem ein Risiko für Entzugssymptome einhergeht, die schwerwiegend sind und tödlich verlaufen können. Abschließend nahm der CHMP auch eine klinische epidemiologische Studie von Kovacs et al. aus dem Jahr 2002 zur Kenntnis, in der im Zusammenhang mit Meprobamat 25 Fälle von versehentlichen Überdosierungen berichtet wurden.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass die Mehrheit der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen antwortete, dass sie das Nutzen-Risiko-Verhältnis ihrer Arzneimittel für positiv und die routinemäßigen Pharmakovigilanz-Maßnahmen für ausreichend erachten, um den nachgewiesenen Sicherheitsbedenken gerecht zu werden. Folglich hielten sie zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung nicht für notwendig. Trotzdem schlugen einige Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen geringfügige Änderungen der Produktinformation vor, insbesondere im Hinblick auf die Behandlungsdauer. Bezug nehmend auf die Einschränkung der Behandlungsdauer, die bereits in Frankreich eingeführt wurde, legte ein Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nahe, dass der einzige Weg zur Reduzierung von Fällen einer absichtlichen Überdosierung darin bestehe, die Anwendung des Arzneimittels auf den stationären Bereich einzuschränken. Ein Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen hielt das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Meprobamat bei der Indikation des Alkoholentzugs für ungünstig und schlug vor, die Indikation dort, wo sie genehmigt ist, zu streichen. Der CHMP überprüfte die Vorschläge der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, hielt sie jedoch für unzureichend, um das für Meprobamat nachgewiesene Risiko zu senken. Insbesondere wurde eine Einschränkung der Anwendung auf den stationären Bereich in Anbetracht der Art der Indikationen und der Behandlungsdauer nicht für praktisch erachtet.

Der CHMP nahm zudem die Pharmakovigilanzanalysen über die Auswirkung der in Frankreich getroffenen Maßnahmen zur Risikominimierung für Meprobamat und Meprobamat/Aceprometazin zur Kenntnis, die einschließlich in Fällen normaler Anwendungsbedingungen zu keiner signifikanten oder ausreichenden Senkung der Inzidenz von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Meprobamat geführt hatten. Insbesondere war die Anwendung bei den älteren Personen nach wie vor beachtlich. Die Maßnahmen waren darüber hinaus auch unangemessen, um dem Risiko für Arzneimittelabhängigkeit und schwerwiegende Entzugssymptome zu begegnen. Abschließend vertrat der CHMP die Auffassung, dass keine Maßnahmen zur Risikominimierung ermittelt werden konnten, mit denen die im Zusammenhang mit der Anwendung von Meprobamat nachgewiesenen Risiken im Rahmen normaler Anwendungsbedingungen ausreichend auf ein klinisch akzeptables Niveau gesenkt werden könnten.

Erörterung zur Wirksamkeit

Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit von Meprobamat für einige Indikationen begrenzt und für andere nicht existent sind. Sämtliche existierenden Daten sind alt und entsprechen nicht den gegenwärtigen methodologischen Anforderungen. Abschließend vertrat der CHMP die Auffassung, dass obwohl die Wirksamkeit seit der Erteilung der ursprünglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen weitgehend unverändert geblieben ist, die verfügbaren Daten eine nur sehr

begrenzte klinische Wirksamkeit von Meprobamat bei seinen genehmigten Indikationen zeigten. Der CHMP nahm zudem zur Kenntnis, dass in den verfügbaren klinischen Leitlinien zu Angststörung, Alkoholentzug und Migräne nicht Meprobamat empfohlen wird.

Allgemeine Nutzen-Risiko-Bewertung

Zusammenfassend bewertete der CHMP die gesamten verfügbaren Daten, einschließlich der Antworten, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen schriftlich und in der Anhörung gegeben wurden, sowie der landesweit in Frankreich durchgeführten Pharmakovigilanz-Bewertungen.

Im Hinblick auf die Sicherheit berücksichtigte der CHMP, dass eine Reihe von schwerwiegenden neurologischen (Koma, Bewusstseinsverlust) und psychischen (Arzneimittelabhängigkeit und Entzugssymptome) unerwünschten Ereignissen, die ernsthaft und potenziell tödlich sein können, in Zusammenhang mit der Anwendung von Meprobamat, auch unter normalen Anwendungsbedingungen, berichtet wurden. Ältere Patienten stellen einen beachtlichen Patientenanteil dar, und die Anwendung ist bei dieser Bevölkerungsgruppe bedenklich, insbesondere angesichts des erhöhten Risikos für unerwünschte Ereignisse infolge von Wechselwirkungen mit Begleitmedikationen. Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass Meprobamat eine relativ geringe therapeutische Breite und eine steile Dosis-Wirkungskurve hat, wie dies durch die verfügbaren Daten untermauert wird, die eine Reihe von versehentlichen Überdosierungen aufzeigten, die oftmals folgenschwer waren und Todesfälle umfassten. Der CHMP gelangte daher zu dem Schluss, dass versehentliche Überdosierungen ein ernsthaftes Risiko bei der Anwendung von Meprobamat darstellen. Zudem war der CHMP der Auffassung, dass Meprobamat nach protrazierter Anwendung ein Abhängigkeitspotenzial besitzt, mit dem ein Risiko für Entzugssymptome einhergeht, die schwerwiegend sind und tödlich verlaufen können. Abschließend vertrat der CHMP die Auffassung, dass Patienten, die sich in einer Alkoholentzugsbehandlung befinden, aufgrund einer eingeschränkten Leberfunktion der Gefahr von potenziellen schwerwiegenden Nebenwirkungen ausgesetzt sind.

Im Hinblick auf die Maßnahmen zur Risikominimierung prüfte der CHMP die Pharmakovigilanzanalysen zur Auswirkung der in Frankreich getroffenen Maßnahmen zur Risikominimierung für Meprobamat und Meprobamat/Aceprometazin sowie die begrenzten Zusatzmaßnahmen zur Risikominimierung, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagen wurden. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass keine Maßnahmen zur Risikominimierung ermittelt werden konnten, mit denen die im Zusammenhang mit der Anwendung von Meprobamat nachgewiesenen Risiken ausreichend auf ein klinisch akzeptables Niveau gesenkt werden könnten, insbesondere im Hinblick auf die älteren Patienten und das Risiko für Arzneimittelabhängigkeit.

Zudem vertrat der CHMP die Auffassung, dass obwohl die Wirksamkeit seit der Erteilung der ursprünglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen weitgehend unverändert geblieben ist, die verfügbaren Daten eine nur sehr begrenzte klinische Wirksamkeit von Meprobamat bei seinen genehmigten Indikationen zeigten.

Unter Berücksichtigung der schwerwiegenden neurologischen und psychischen unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung von Meprobamat, auch unter normalen Anwendungsbedingungen, des Risikos für versehentliche Überdosierungen und eine mit Entzugssymptomen verbundene Arzneimittelabhängigkeit, der äußerst begrenzten klinischen Evidenz für Meprobamat und der mangelnden Wirksamkeit der getroffenen und vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung war der CHMP abschließend der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Meprobamat enthaltenden Arzneimitteln zur oralen Anwendung unter normalen Anwendungsbedingungen ungünstig ist. Unter Berücksichtigung des ernsthaften Risikos für Entzugssymptome empfahl der CHMP, die Marktrücknahme von Meprobamat über einen Zeitraum von 15 Monaten durchzuführen, um für Patienten, die bereits mit Meprobamat behandelt werden, einen sicheren Behandlungsabschluss oder Umstieg zu gewährleisten. Während dieses Zeitraums sollte bei keinen neuen Patienten eine Behandlung mit Meprobamat eingeleitet werden.

Gründe für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss war der Ansicht, dass in Zusammenhang mit der Anwendung von Meprobamat, auch unter normalen Anwendungsbedingungen, eine Reihe von neurologischen und psychischen unerwünschten Ereignissen berichtet wurde, die schwerwiegend und potenziell tödlich sein

können.

- Der Ausschuss hatte hinsichtlich des beachtlichen Anteils älterer Patienten und der Anwendung in dieser Bevölkerungsgruppe Bedenken, insbesondere unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für unerwünschte Ereignisse infolge von Wechselwirkungen mit Begleitmedikationen.
- Der Ausschuss nahm zur Kenntnis, dass Meprobamat eine relativ geringe therapeutische Breite hat und war deshalb der Meinung, dass versehentliche Überdosierungen, die oftmals folgenschwer sind und einen tödlichen Ausgang haben können, ein ernsthaftes Risiko bei der Anwendung von Meprobamat darstellen.
- Der CHMP war der Meinung, dass Meprobamat unter normalen Anwendungsbedingungen ein Abhängigkeitspotenzial besitzt und folglich auch mit einem Risiko für schwerwiegende Entzugssymptome verbunden ist.
- Der CHMP vertritt die Auffassung, dass Patienten, die sich in einer Alkoholentzugsbehandlung befinden, aufgrund einer eingeschränkten Leberfunktion durch potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen gefährdet sind.
- Auf der Grundlage der Bewertung der Auswirkung der in Frankreich getroffenen Risikominimierungsmaßnahmen und der begrenzten Zusatzmaßnahmen zur Risikominimierung, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagen wurden, war der CHMP der Auffassung, dass keine Maßnahmen zur Risikominimierung ermittelt werden konnten, mit denen die im Zusammenhang mit der Anwendung von Meprobamat nachgewiesenen Risiken ausreichend auf ein klinisch akzeptables Niveau gesenkt werden könnten.
- Der CHMP war der Ansicht, dass die verfügbaren Daten eine nur sehr begrenzte klinische Wirksamkeit von Meprobamat in seinen genehmigten Anwendungsgebieten zeigten.
- Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Meprobamat enthaltenden Arzneimitteln zur oralen Anwendung unter normalen Anwendungsbedingungen ungünstig ist.

Folglich empfahl der CHMP der Europäischen Kommission, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Meprobamat enthaltenden Arzneimittel, die in Anhang I des Gutachtens aufgelistet sind, in allen betroffenen EU-Mitgliedstaaten auszusetzen; mit Wirkung binnen 15 Monaten nach der Annahme der Entscheidung der Europäischen Kommission, um für Patienten, die bereits mit Meprobamat behandelt werden, einen sicheren Behandlungsabschluss oder Umstieg zu gewährleisten. Während dieses Zeitraums sollte bei keinen neuen Patienten eine Behandlung mit Meprobamat eingeleitet werden.

Um die Aussetzung aufzuheben, müssten die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen überzeugende Daten zur Bestimmung einer Patientenpopulation vorlegen, für die der Nutzen von Meprobamat eindeutig gegenüber den nachgewiesenen Risiken überwiegt (siehe Anhang III des Gutachtens).