



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 maart 2012  
EMA/42783/2012 Rev1  
EMA/H/A-107/1316

## Vragen en antwoorden inzake de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen van orale geneesmiddelen die meprobamate bevatten

Uitkomst van een procedure krachtens artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft de beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van orale geneesmiddelen die meprobamate bevatten, afgerond wegens ernstige bijwerkingen die bij het gebruik van het geneesmiddel optraden. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van meprobamate niet opwegen tegen de risico's ervan, en dat alle vergunningen voor het in de handel brengen van orale geneesmiddelen die meprobamate bevatten, in de hele Europese Unie (EU) dienen te worden geschorst. Het CHMP heeft aanbevolen om de schorsing gefaseerd ten uitvoer te leggen om het risico van ernstige ontweningsverschijnselen bij patiënten die de behandeling plotseling beëindigen, te vermijden.

### Wat is meprobamate?

Meprobamate is een kalmerend geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van de symptomen van angst en aanverwante aandoeningen, waaronder angststoestanden, ontweningsverschijnselen bij alcoholverslaving, migraineaanvallen, spijsverteringsaandoeningen, spierspanning of krampen en slapeloosheid. Orale geneesmiddelen die meprobamate bevatten, zijn in een aantal EU-lidstaten sinds enkele tientallen jaren goedgekeurd via nationale procedures. Ze zijn verkrijgbaar in de vorm van tabletten die alleen meprobamate of meprobamate in combinatie met andere middelen bevatten. Deze geneesmiddelen zijn momenteel goedgekeurd in Frankrijk, Nederland, Finland, Hongarije, Italië, Roemenië en het Verenigd Koninkrijk, alsook in IJsland en Noorwegen, onder de fantasienaam Equanil en andere handelsnamen. Geneesmiddelen die meprobamate bevatten, zijn uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar.

### Waarom werd meprobamate beoordeeld?

In juli 2011 kondigde het Franse geneesmiddelenbureau aan voornemens te zijn de handelsvergunningen voor orale geneesmiddelen die meprobamate bevatten, te schorsen wegens ernstige bijwerkingen die bij deze middelen optraden, waaronder verwardheid en bewusteloosheid, vooral bij ouderen, en het risico op verslaving aan het geneesmiddel wanneer het gedurende een



langere tijd wordt gebruikt, met ernstige ontwenningssverschijnselen als de behandeling plotseling wordt beëindigd. Het Franse geneesmiddelenbureau maakte zich ook zorgen over meldingen dat deze geneesmiddelen langer werden gebruikt dan aanbevolen en meldingen van overdosering (soms in combinatie met andere geneesmiddelen) met coma of de dood als gevolg.

In Frankrijk zijn reeds maatregelen getroffen om de risico's bij gebruik van meprobamate tot een minimum te beperken, zoals beperking van het gebruik van deze geneesmiddelen tot patiënten voor wie geen alternatieve geneesmiddelen beschikbaar zijn en beperking van de behandeling tot een maximum van twaalf weken. Frankrijk concludeerde in juli 2011 dat deze maatregelen niet voldoende waren geweest om te voorkomen dat er in Frankrijk gevallen van overdosering en ernstige bijwerkingen optraden.

Overeenkomstig artikel 107 informeerde Frankrijk het CHMP over zijn voornemen om de handelsvergunningen in Frankrijk te schorsen, zodat het CHMP een advies kon voorbereiden over de vraag of de handelsvergunningen voor middelen die meprobamate bevatten, in de hele EU moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

## **Welke gegevens heeft het CHMP bestudeerd?**

Het CHMP heeft gekeken naar de baten/risicobeoordeling die het Franse geneesmiddelenbureau had uitgevoerd voor geneesmiddelen die meprobamate bevatten en in Frankrijk in de handel worden gebracht, aan de hand van gegevens uit de periode 2009-2011. Het CHMP heeft ook gekeken naar informatie die was opgevraagd bij de firma's die geneesmiddelen die meprobamate bevatten, in de EU in de handel brengen, waaronder gegevens afkomstig van onderzoeken, de controle op de geneesmiddelen en de gepubliceerde literatuur, alsook van informatiecentra inzake vergiftigingen over gevallen van vergiftiging met meprobamate.

## **Wat zijn de conclusies van het CHMP?**

Het CHMP wees erop dat er sprake was van een risico op ernstige en mogelijk dodelijke bijwerkingen, waaronder coma, bij patiënten die onder normale gebruiksvoorwaarden geneesmiddelen gebruiken die meprobamate bevatten. Het CHMP was van oordeel dat deze risico's werden vergroot door het gevaar van een onopzettelijke overdosis omdat er slechts een klein verschil is tussen de behandelingsdosis en de dosering die mogelijk schadelijk is voor patiënten, waaronder ouderen. Het CHMP merkte ook op dat sommige patiënten verslaafd kunnen raken aan het geneesmiddel, wat tot ernstige bijwerkingen kan leiden als ze de behandeling plotseling beëindigen na het middel lange tijd te hebben gebruikt. Tot slot was het CHMP van oordeel dat er beperkte gegevens beschikbaar waren over de voordelen van meprobamate.

Op grond van de beoordeling van de op dat moment beschikbare gegevens en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP concludeerde het CHMP dat de voordelen van geneesmiddelen die meprobamate bevatten, niet opwegen tegen de risico's ervan, en heeft het derhalve de aanbeveling gedaan alle handelsvergunningen voor orale geneesmiddelen die meprobamate bevatten, in de hele EU te schorsen. Alle orale geneesmiddelen die meprobamate bevatten, zullen in de EU uit de handel worden genomen tot uit verdere gegevens blijkt dat de voordelen opwegen tegen de risico's.

Het CHMP erkende dat het van belang is om patiënten die momenteel geneesmiddelen gebruiken die meprobamate bevatten, de mogelijkheid te bieden geleidelijk over te gaan op alternatieve behandelingen, met name vanwege de risico's op ernstige ontwenningssverschijnselen wanneer de behandeling plotseling wordt beëindigd. Om ervoor te zorgen dat voorschrijvende artsen genoeg tijd hebben om te bepalen wat de meest geschikte behandeling is voor individuele patiënten, heeft het CHMP aanbevolen om de geneesmiddelen, binnen 15 maanden nadat de Europese Commissie het

besluit heeft aangenomen, gefaseerd uit de handel te nemen. Het is de verantwoordelijkheid van de afzonderlijke lidstaten om binnen dit tijdbestek van 15 maanden op nationaal niveau het precieze tijdschema voor het uit de handel nemen vast te stellen en te beoordelen of er andere activiteiten moeten worden ondernomen, zoals aanbevelingen voor voorschrijvende artsen en patiënten over veilige en effectieve alternatieven.

### **Wat zijn de aanbevelingen voor patiënten?**

- Patiënten die momenteel geneesmiddelen gebruiken die meprobamate bevatten, dienen tijdens de eerstvolgende afspraak met hun arts hun behandeling te beoordelen.
- Patiënten mogen hun behandeling niet beëindigen zonder hun arts te raadplegen, aangezien het plotseling beëindigen van de behandeling tot ernstige ontweningsverschijnselen kan leiden.
- Patiënten die vragen hebben, dienen contact op te nemen met hun arts of apotheker.

### **Wat zijn de aanbevelingen voor voorschrijvende artsen?**

- Artsen mogen geen nieuwe patiënten met geneesmiddelen die meprobamate bevatten, laten starten.
- Artsen dienen de behandeling van patiënten die momenteel geneesmiddelen gebruiken die meprobamate bevatten, opnieuw te beoordelen en zo mogelijk over te schakelen op een alternatieve behandeling, overeenkomstig nationale aanbevelingen voor de behandelde aandoening.
- Voorschrijvende artsen moeten zich er bewust van zijn dat de beschikbaarheid van geneesmiddelen die meprobamate bevatten, afneemt wanneer deze middelen volgens nationale tijdschema's uit de handel worden genomen.

Het besluit van de Europese Commissie werd op 30 maart 2012 gepubliceerd.