

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Германският национален компетентен орган (NCA) (BfArM) е на мнение, че последните публикации поставят под съмнение ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи метокарбамол/парацетамол 380 mg/300 mg при „краткосрочно, симптоматично лечение на болезнени мускулни спазми, свързани с остри мускулно-скелетни нарушения“ (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Освен това не е ясно дали може да се очаква някакво взаимодействие, когато двете вещества се прилагат в комбинация (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

Поради тази причина на 27 май 2019 г. BfArM образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и поиска от CHMP да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи метокарбамол/парацетамол 380 mg/300 mg. CHMP трябва да изкаже становище дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат дадени, запазени, изменени, спрени или отменени.

### Цялостно обобщение на научната оценка

Метокарбамол е мускулен релаксант с централно действие. Метокарбамол произвежда мускулно-релаксантния си ефект, като инхибира полисинаптичните рефлексии в гръбначния мозък и подкорковите центрове. Парацетамол е аналгетик с антипиретични свойства. Смята се, че повишава прага на болката чрез инхибиране на синтеза на простагландин посредством блокиране на циклооксигеназните ензими (по-специално COX-3) в централната нервна система и в по-малка степен в периферните тъкани. Антипиретичното му действие е свързано с инхибирането на синтеза на простагландин E1 (PGE1) в хипоталамуса.

В ЕС/ЕИП лекарствените продукти с фиксирана дозова комбинация (FDC), съдържащи метокарбамол/парацетамол 380 mg/300 mg, за първи път са разрешени за употреба в Испания през 1985 г. под името Robaxisal, за употреба при „краткосрочно, симптоматично лечение на болезнени мускулни спазми, свързани с остри мускулно-скелетни разстройства“. При възрастни дозировката е 2 таблетки на всеки 4-6 часа (четири до шест пъти дневно), в зависимост от тежестта на симптомите. Следователно максималната дневна доза на метокарбамол/парацетамол е 4560 mg/3600 mg (12 таблетки).

CHMP взе предвид всички налични данни относно ефикасността и безопасността на метокарбамол/парацетамол от клинични изпитвания, литературата и пост-маркетингови доклади.

Не е установено клинично изпитване, което да изследва превъзходството в ефикасността на комбинацията метокарбамол/парацетамол спрямо единичните съставки. Съществуват обаче данни за действието на тези активни вещества при лечението на болезнени мускулни спазми при остри мускулно-скелетни разстройства, особено за болки в долната част на гърба. Всъщност литературата предоставя някои доказателства за ефикасността на моно-компонентите и някои доказателства за техния адитивен ефект, когато се прилагат във FDC, съответно с мускулен релаксант или аналгетик. Трябва да се отбележи, че тези проучвания не предоставят информация дали продуктът може да се използва като лекарствен продукт от „първа линия“, „добавка“ или „превключвател“, както се изисква в момента в ръководството за FDC.

По-новите проучвания на фиксираните дозови комбинации на метокарбамол/парацетамол не предоставят нова важна информация за ефикасността на FDC, съдържащи метокарбамол/парацетамол 380 mg/300 mg, тъй като проектите им са били незадоволителни.

По-старите проучвания подкрепят ефикасността на компонента парацетамол при болки в долната част на гърба, докато в по-нови проучвания са получени противоречиви резултати. В тези скорошни проучвания са установени редица ограничения и CHMP заключи, че тези проучвания

или прегледите, разчитащи на тези резултати, не внасят значителни нови елементи, което повдига сериозно съмнение относно ефикасността на парацетамол при болки в долната част на гърба.

Имайки предвид дозировката на други лекарствени продукти, съдържащи метокарбамол, и дозите, използвани в клинични изпитвания, СНМР заключава, че няма показание, че дозите в FDC с метокарбамол/парацетамол 380 mg/300 mg може да са твърде ниски.

В заключение, въпреки че са установени ограничения в наличните данни в подкрепа на ефикасността на метокарбамол/парацетамол 380 mg/300 mg за краткосрочно, симптоматично лечение на болезнени мускулни спазми, свързани с остри нарушения на мускулно-скелетната система, не са открити данни, представящи достатъчно доказателства, които да поставят под въпрос ефикасността.

Не е наблюдавано фармакокинетичното взаимодействие за парацетамол и/или метокарбамол, а данните от източници след пускането на пазара не предполагат по-висок риск от хепатотоксичност при употребата на двете активни вещества в комбинация. Следователно и тъй като са налични достатъчно данни за възможните взаимодействия за моно-компонента, няма нужда от допълнителни изследвания на фармакологичната безопасност и фармакодинамика на комбинацията.

СНМР заключава, че не е установена нова значима информация по отношение на общия профил на безопасност на фиксираната дозова комбинация метокарбамол/парацетамол. Въпреки това, нежеланите реакции „сухота в устата“ и „диария“ се считат за поне възможно свързани с компонента метокарбамол и като такива се добавят към продуктовата информация с неизвестна честота. Освен това, раздел 4.8 от кратката характеристика на продукта (SmPC) и раздел 4 от листовката на опаковката се променят в съответствие с насоките за SmPC и шаблона за QRD.

В заключение СНМР счита, че горните въпроси не оказват влияние върху съотношението полза/риск. Следователно, съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи метокарбамол/парацетамол 380 mg/300 mg, използвани за краткосрочно, симптоматично лечение на болезнени мускулни спазми, свързани с остри мускулно-скелетни нарушения, остава благоприятно, при условие че се изпълнят промените в продуктовата информация, както е описано по-горе.

### **Основания за становището на СНМР**

Като се има предвид, че:

- Комитетът по лекарствени продукти за хуманна употреба (СНМР) разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти съдържащи метокарбамол/парацетамол 380 mg/300 mg.
- СНМР разгледа съвкупността от наличните данни за продуктите, съдържащи метокарбамол/парацетамол 380 mg/300 mg, използвани за краткосрочно, симптоматично лечение на болезнени мускулни спазми, свързани с остри мускулно-скелетни нарушения.
- СНМР счита, че въпреки ограниченията, наличните данни предоставят доказателства за ефикасността на разрешеното показание и че не са установени доказателства, които да доведат до сериозни съмнения относно ефективността.
- Освен това СНМР счита, че профилът на безопасност на двата моно-компонента е добре характеризирани и не са установени нови значими доказателства за фиксираната дозова комбинация.

## **Становище на СНМР**

Като следствие СНМР счита, че:

- а) съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи метокарбамол/парацетамол 380 mg/300 mg, остава благоприятно, при условие че се направят договорените изменения в продуктова информация. В резултат на това Комитетът препоръчва промяна на условията в разрешенията за употреба на продуктите, съдържащи метокарбамол/парацетамол 380 mg/300 mg;
- б) въпросите, повдигнати в уведомлението, задействало настоящата процедура от 27 май 2019 г., не оказват влияние върху съотношението полза/риск и следователно не изключват предоставянето на разрешение за употреба на заявлението за метокарбамол/парацетамол 380 mg/300 mg, при условие че се направят договорените изменения в продуктова информация.