

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Příslušný vnitrostátní orgán Německa (BfArM) je toho názoru, že poslední publikace zpochybňují účinnost léčivých přípravků obsahujících methokarbamol/paracetamol 380 mg / 300 mg v indikaci „krátkodobá, symptomatická léčba bolestivých svalových spasmů spojených s akutními muskuloskeletálními poruchami“ (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Kromě toho není jasné, zda nelze očekávat nějakou interakci při společném podávání obou látek (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

BfArM proto dne 27. května 2019 zahájil postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor CHMP o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících methokarbamol/paracetamol 380 mg / 300 mg a o vydání stanoviska, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci udělena, zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Methokarbamol je centrálně působící myorelaxans. Prostřednictvím inhibice polysynaptických reflexů v míše a subkortikálních centrech vede k uvolnění svalů. Paracetamol je analgetikum s antipyretickými vlastnostmi. Má se za to, že zvyšuje práh bolesti pomocí inhibice syntézy prostaglandinu prostřednictvím blokování enzymů ze skupiny cyklooxygenáz (konkrétně COX-3) v centrálním nervovém systému a, v menším rozsahu, v periferních tkáních. Jeho antipyretický účinek souvisí s inhibicí syntézy prostaglandinu E1 (PGE1) v hypotalamu.

V EU/EHP byla fixní kombinace dávek léčivých přípravků obsahujících methokarbamol/paracetamol 380 mg / 300 mg poprvé schválena ve Španělsku v roce 1985 pod názvem Robaxisal k použití při „krátkodobé, symptomatické léčbě bolestivých svalových spasmů spojených s akutními muskuloskeletálními poruchami“. U dospělých je dávkování 2 tablety každých 4–6 hodin (4–6krát denně) v závislosti na příznacích. Maximální denní dávka methokarbamolu/paracetamolu tedy je 4560 mg / 3600 mg (12 tablet).

Výbor CHMP posoudil všechny dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti kombinace methokarbamol/paracetamol z klinických studií, literatury a hlášení po uvedení přípravku na trh.

Nebyla zjištěna žádná klinická studie, která by zkoumala, zda je kombinace methokarbamol/paracetamol účinnější než tyto jednotlivé léčivé látky podávané samostatně. Jsou však k dispozici údaje o těchto léčivých látkách při léčbě bolestivých svalových spasmů u akutních muskuloskeletálních poruch, zejména při bolesti v dolní části zad. V literatuře lze skutečně nalézt určité důkazy o účinnosti jednotlivých složek a určité důkazy o jejich aditivním účinku, pokud se podávají jako fixní kombinace dávek s myorelaxanciem nebo analgetikem. Za zmínku stojí, že tyto studie neposkytují informace o tom, zda lze přípravek použít jako léčbu „první linie“, „přidatnou“ léčbu nebo na ni pacienta „převést“ z jiné léčby, jak v současnosti vyžadují pokyny pro fixní kombinace dávek.

Novější studie fixních kombinací dávek methokarbamolu/paracetamolu nepřinášejí žádné nové relevantní informace o účinnosti fixní kombinace dávek obsahujících methokarbamol/paracetamol 380 mg / 300 mg, neboť koncepce těchto studií byly nedostačující.

Starší studie dokládaly účinnost paracetamolové složky u bolesti v dolní části zad, zatímco v novějších studiích byly získány protichůdné výsledky. V novějších studiích byla zjištěna řada omezení a výbor CHMP dospěl k závěru, že tyto studie či přehledy vycházející z jejich výsledků nepřinesly žádné významné nové informace, které by vedly k závažným obavám ohledně účinnosti paracetamolu při bolesti v dolní části zad.

Výbor CHMP zvážil dávkování jiných léčivých přípravků obsahujících methokarbamol a dávky použité v klinických studiích a dospěl k závěru, že nic nenaznačuje tomu, že by dávky v rámci fixní kombinace dávek methokarbamol/paracetamol 380 mg / 300 mg mohly být příliš nízké.

Závěrem lze tedy říci, že přestože byla zjištěna omezení u dostupných údajů na podporu účinnosti kombinace methokarbamol/paracetamol 380 mg / 300 mg při krátkodobé, symptomatické léčbě bolestivých svalových spasmů spojených s akutními muskuloskeletálními poruchami, nebyly zjištěny žádné údaje představující dostatečné důkazy pro zpochybnění této účinnosti.

U paracetamolu a/nebo methokarbamolu nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce a údaje pocházející ze zdrojů po uvedení přípravku na trh nenaznačují vyšší riziko hepatotoxicity při společném používání obou léčivých látek. Proto a vzhledem k tomu, že jsou k dispozici dostatečné údaje o možných interakcích jednotlivých složek, není nutné provádět další farmakovigilanční nebo farmakodynamické studie uvedené kombinace.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že nebyly zjištěny žádné významné nové informace ohledně celkového bezpečnostního profilu fixní kombinace dávek methokarbamolu/paracetamolu. Nežádoucí účinky „sucho v ústech“ a „průjem“ se nicméně považovaly za přinejmenším potenciálně související s methokarbamolovou složkou a jako takové se doplňují do informací o přípravku s frekvencí „není známo“. Dále se mění formátování bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku a bodu 4 příbalové informace v souladu s pokyny k souhrnu údajů o přípravku a šablonou pracovní skupiny QRD.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že výše uvedené otázky nemají vliv na poměr přínosů a rizik. Poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících methokarbamol/paracetamol 380 mg / 300 mg pro použití při krátkodobé, symptomatické léčbě bolestivých svalových spasmů spojených s akutními muskuloskeletálními poruchami proto zůstává příznivý pod podmínkou provedení výše popsanych změn v informacích o přípravku.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro přípravky obsahující methokarbamol/paracetamol 380 mg / 300 mg,
- výbor CHMP posoudil všechny dostupné údaje pro přípravky obsahující methokarbamol/paracetamol 380 mg / 300 mg pro použití při krátkodobé, symptomatické léčbě bolestivých svalových spasmů spojených s akutními muskuloskeletálními poruchami,
- výbor CHMP usoudil, že navzdory omezením poskytly dostupné údaje důkazy o účinnosti ve schválené indikaci a nebyly zjištěny žádné důkazy vzbuzující závažné obavy ohledně účinnosti,
- výbor CHMP dále usoudil, že bezpečnostní profil obou složek je dobře charakterizován a u fixní kombinace dávek nebyly zjištěny žádné nové významné důkazy.

Stanovisko výboru CHMP

V důsledku toho má výbor CHMP za to, že:

- a. poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících methokarbamol/paracetamol 380 mg / 300 mg zůstává příznivý pod podmínkou provedení dohodnutých změn v informacích o přípravku. Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek registrací léčivých přípravků obsahujících methokarbamol/paracetamol 380 mg / 300 mg;
- b. otázky vznesené v oznámení, které vedlo k zahájení stávajícího postupu dne 27. května 2019, nemají vliv na poměr přínosů a rizik, a tudíž nebrání udělení rozhodnutí o registraci přípravků obsahujícím methokarbamol/paracetamol 380 mg / 300 mg pod podmínkou provedení dohodnutých změn v informacích o přípravku.