

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Den tyske kompetente nationale myndighed (BfArM) er af den opfattelse, at nylige publikationer sår tvivl om virkningen af lægemidler, der indeholder methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, til *"kortvarig symptomatisk behandling af smertefulde muskelspasmer forbundet med akut muskel- og skeletbesvær"* (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Desuden er det uklart, om der kan forventes interaktioner, når de to stoffer gives i kombination (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

Den 27. maj 2019 indledte BfArM derfor en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede CHMP om at vurdere betydningen af den ovennævnte problemstilling for benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg og afgive en udtalelse om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør udstedes, opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Methocarbamol er et centralt virkende muskelrelakserende middel. Det virker muskelafslappende ved at hæmme polysynaptiske reflekser i rygmargen og de subkortikale centre. Paracetamol er et analgetikum med antipyretiske egenskaber. Det menes at øge smertetærsklen ved at hæmme prostaglandinsyntesen gennem blokering af cyclooxygenase-enzymet (navnlig COX-2) i centralnervesystemet og, i mindre grad, i perifere væv. Den antipyretiske virkning er relateret til hæmningen af prostaglandin E₂ (PGE₂)-syntesen i hypothalamus.

I EU/EØS blev et lægemiddel med en fastdosiskombination indeholdende methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg første gang godkendt i Spanien i 1985 under navnet Robaxisal til *"kortvarig symptomatisk behandling af smertefulde muskelspasmer forbundet med akut muskel- og skeletbesvær"*. Hos voksne er doseringen 2 tabletter hver 4.-6. time (fire til seks gange dagligt), afhængigt af symptomernes sværhedsgrad. Den højeste daglige dosis methocarbamol/paracetamol er således 4.560 mg/3.600 mg (12 tabletter).

CHMP har vurderet alle tilgængelige oplysninger om virkningen og sikkerheden ved methocarbamol/paracetamol fra kliniske studier, litteraturen og indberetninger efter markedsføring.

Der blev ikke fundet noget klinisk studie, hvor det er testet, om methocarbamol/paracetamol-kombinationen har en større virkning end de to stoffer hver for sig. Der er imidlertid data om disse aktive stoffer ved behandling af smertefulde muskelspasmer ved akut muskel- og skeletbesvær, navnlig for lændesmerter. I litteraturen ses således en vis evidens for virkning af de enkelte stoffer og en vis evidens for deres additive virkning, når de gives i en fastdosiskombination med hhv. et muskelrelakserende middel eller et analgetikum. Det skal bemærkes, at disse studier ikke rummer oplysninger om, hvorvidt produktet kan anvendes som førstevalgsbehandling, tillægsbehandling eller en behandling, der kan skiftes til, sådan som det aktuelt kræves i retningslinjerne for fastdosiskombinationer.

Nyere studier af fastdosiskombinationer af methocarbamol/paracetamol har ikke tilvejebragt ny relevant viden om virkningen af fastdosiskombinationen af methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, da designet af studierne var utilstrækkeligt.

En række ældre studier støttede virkningen af paracetamol ved lændesmerter, mens der var modsatrettede resultater i nyere studier. Et antal begrænsninger blev identificeret i disse nyere studier, og CHMP konkluderede, at studierne, eller de evalueringer, der var foretaget på grundlag af dem, ikke bibragte væsentlig ny viden, der kunne så alvorlig tvivl om virkningen af paracetamol ved lændesmerter.

I lyset af doseringen af andre methocarbamolholdige lægemidler og de anvendte doser i kliniske studier konkluderede CHMP, at der ikke var noget, der tydede på, at doserne i fastdosiskombinationen med methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg var for lave.

Selvom der blev identificeret begrænsninger i de tilgængelige oplysninger til støtte for virkningen af methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg til kortvarig symptomatisk behandling af smertefulde muskelspasmer forbundet med akut muskel- og skeletbesvær, blev der samlet set ikke fundet oplysninger, som gav tilstrækkelig evidens til at betvivle virkningen.

Der blev ikke observeret nogen farmakokinetisk interaktion for paracetamol og/eller methocarbamol, og oplysningerne fra kilder efter markedsføring tyder ikke på en højere risiko for levertoksicitet ved brug af begge aktive stoffer i kombination. Som følge deraf, og da der er tilstrækkelige oplysninger om de mulige interaktioner for den enkelte komponent, er der ikke behov for yderligere lægemiddelovervågning eller farmakodynamiske studier af kombinationsmidlet.

CHMP konkluderede, at der ikke er fundet væsentlig ny viden med hensyn til den overordnede sikkerhedsprofil for fastdosiskombinationen methocarbamol/paracetamol. Dog anses bivirkningerne mundtørhed og diarré som i hvert fald muligvis relaterede til methocarbamol-komponenten, og de skal derfor tilføjes til produktinformationen med hyppigheden "ikke kendt". Desuden skal pkt. 4.8 i produktresuméet og pkt. 4 i indlægssedlen omformateres i overensstemmelse med vejledningen for produktresuméer og QRD-skabelonen.

Sammenfattende finder CHMP, at ovenstående problemstillinger ikke påvirker benefit/risk-forholdet. Derfor er benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg til kortvarig symptomatisk behandling af smertefulde muskelspasmer forbundet med akut muskel- og skeletbesvær fortsat positivt, forudsat at produktinformationen ændres som beskrevet ovenfor.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) behandlede sagen vedrørende lægemidler indeholdende methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.
- CHMP gennemgik samtlige tilgængelige data for lægemidler indeholdende methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg til kortvarig symptomatisk behandling af smertefulde muskelspasmer forbundet med akut muskel- og skeletbesvær.
- CHMP var af den opfattelse, at de tilgængelige oplysninger på trods af en række begrænsninger gav evidens for virkning i de godkendte indikationer, og at der ikke var fundet evidens, som gav anledning til alvorlig tvivl om virkningen.
- CHMP fandt desuden, at sikkerhedsprofilen for begge enkeltkomponenter var godt karakteriseret, og at der ikke var identificeret ny væsentlig evidens for fastdosiskombinationen.

CHMP's udtalelse

Som følge deraf er CHMP af den opfattelse, at:

a. benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg fortsat er positivt, under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen. Udvalget anbefaler følgelig en ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg.

b. de problemstillinger, der blev nævnt i meddelelsen af 27. maj 2019, som udløste denne procedure, ikke påvirker benefit/risk-forholdet og derfor ikke udelukker udstedelse af en markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen.