

**Anhang II**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Die zuständige nationale Behörde in Deutschland (BfArM) ist der Auffassung, dass jüngste Publikationen Zweifel bezüglich der Wirksamkeit von Methocarbamol/Paracetamol 380 mg/300 mg enthaltenden Arzneimitteln bei der „*symptomatischen Kurzzeitbehandlung schmerzhafter Muskelkrämpfe im Zusammenhang mit akuten Erkrankungen des Bewegungsapparats*“ aufkommen lassen (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Darüber hinaus ist unklar, ob Wechselwirkungen zu erwarten sind, wenn beide Stoffe in Kombination angewendet werden (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

Daher leitete das BfArM am 27. Mai 2019 eine Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und bat den CHMP, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken in Bezug auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Methocarbamol/Paracetamol 380 mg/300 mg enthaltenden Produkten zu beurteilen. Der CHMP ist aufgefordert, sein Gutachten bezüglich der Frage abzugeben, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen erteilt, aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

### **Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung**

Methocarbamol ist ein zentral wirkendes Muskelrelaxans. Es entfaltet seine muskelentspannenden Wirkungen, indem es polysynaptische Reflexe im Rückenmark und in subkortikalen Zentren hemmt. Paracetamol ist ein Analgetikum mit fiebersenkenden Eigenschaften. Es wird davon ausgegangen, dass es die Schmerzschwelle anhebt, indem es die Prostaglandinsynthese durch die Blockierung der Cyclooxygenase-Enzyme (insbesondere COX-3) im zentralen Nervensystem und in geringerem Ausmaß in den peripheren Geweben hemmt. Seine fiebersenkende Wirkung hängt mit der Hemmung der Synthese von Prostaglandin E1 (PGE1) im Hypothalamus zusammen.

In der EU/im EWR wurde ein Fixdosiskombinations-Arzneimittel, das Methocarbamol/Paracetamol 380 mg/300 mg enthielt, erstmals in Spanien im Jahr 1985 unter dem Namen Robaxisal für die Anwendung bei der „*symptomatischen Kurzzeitbehandlung schmerzvoller Muskelkrämpfe im Zusammenhang mit akuten Erkrankungen des Bewegungsapparats*“ zugelassen. Bei Erwachsenen beträgt die Dosierung 2 Tabletten alle 4 bis 6 Stunden (vier- bis sechsmal täglich), abhängig von der Schwere der Symptome. Daher beträgt die Tageshöchstdosis Methocarbamol/Paracetamol 4560 mg/3600 mg (12 Tabletten).

Der CHMP hat alle verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Methocarbamol/Paracetamol aus klinischen Studien, der Literatur und Berichten nach der Markteinführung geprüft.

Es wurde keine klinische Studie identifiziert, in der die auf die Wirksamkeit bezogene Überlegenheit einer Methocarbamol/Paracetamol-Kombination gegenüber den einzelnen Verbindungen als Monotherapie geprüft wurde. Es liegen jedoch Daten zu diesen Wirkstoffen bei der Behandlung schmerzvoller Muskelkrämpfe bei akuten Erkrankungen des Bewegungsapparats, insbesondere bei Schmerzen im unteren Rücken, vor. In der Tat sind in der Literatur Nachweise für die Wirksamkeit der Einzelbestandteile und Nachweise ihrer additiven Wirkung bei Anwendung im Rahmen einer Fixdosiskombination mit einem Muskelrelaxans bzw. einem Analgetikum zu finden. Zu beachten ist, dass diese Studien keine Informationen bezüglich der Frage liefern, ob das Arzneimittel als „Erstlinientherapie“ oder als „Zusatztherapie“ oder „Umstellung“ angewendet werden kann; diese sind aktuell gemäß den Leitlinien zu Fixdosiskombinationen erforderlich.

Die neueren Studien zu Fixdosiskombinationen von Methocarbamol/Paracetamol liefern keine neuen relevanten Informationen zur Wirksamkeit der Fixdosiskombination mit Methocarbamol/Paracetamol 380 mg/300 mg, da sie einen unzulänglichen Studienaufbau hatten.

Ältere Studien stützten die Wirksamkeit des Paracetamol-Bestandteils bei Schmerzen im unteren Rücken, während in neueren Studien widersprüchliche Ergebnisse erzielt wurden. In diesen neuen Studien wurde eine Reihe von Einschränkungen festgestellt, und der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass diese Ergebnisse bzw. die Prüfungen, welche sich auf diese Ergebnisse stützen, keine signifikanten neuen Elemente lieferten, welche ernste Zweifel bezüglich der Wirksamkeit von Paracetamol bei Schmerzen im unteren Rücken aufkommen lassen.

Hinsichtlich der Dosierung anderer Methocarbamol enthaltender Arzneimittel und der in klinischen Studien angewendeten Dosen schlussfolgerte der CHMP, dass keine Hinweise darauf vorliegen, dass die Dosen in der Fixdosiskombination mit Methocarbamol/Paracetamol 380 mg/300 mg möglicherweise zu niedrig sind.

Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass zwar Einschränkungen bei den verfügbaren Daten zur Stützung der Wirksamkeit von Methocarbamol/Paracetamol 380 mg/300 mg bei der symptomatischen Kurzzeitbehandlung schmerzhafter Muskelkrämpfe im Zusammenhang mit akuten Erkrankungen des Bewegungsapparats festgestellt wurden, jedoch keine Daten identifiziert wurden, die ausreichend Evidenz liefern, um die Wirksamkeit infrage zu stellen.

Für Paracetamol und/oder Methocarbamol wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet, und die Daten aus Quellen nach der Markteinführung lassen kein höheres Risiko einer Hepatotoxizität bei der Anwendung beider Wirkstoffe in Kombination vermuten. Aus diesem Grund und weil ausreichend Daten zu den möglichen Wechselwirkungen für die einzelnen Bestandteile vorliegen, bedarf es keiner zusätzlichen Pharmakovigilanz oder Pharmakodynamikstudien der Kombination.

Der CHMP gelangt zu dem Schluss, dass keine neuen signifikanten Informationen im Hinblick auf das allgemeine Sicherheitsprofil der Fixdosiskombination Methocarbamol/Paracetamol identifiziert wurden. Allerdings wurde den Nebenwirkungen „Mundtrockenheit“ und „Diarrhö“ zumindest ein möglicher Zusammenhang mit dem Methocarbamol-Bestandteil zugeschrieben, und daher werden sie mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ in die Produktinformation aufgenommen. Des Weiteren werden Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Abschnitt 4 der Packungsbeilage gemäß den Leitlinien zur Zusammenfassung des Arzneimittels und der QRD-Vorlage neu formatiert.

Schlussfolgernd ist der CHMP der Auffassung, dass die vorstehend beschriebenen Aspekte das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht beeinflussen. Daher bleibt das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Methocarbamol/Paracetamol 380 mg/300 mg enthaltenden Arzneimitteln zur Anwendung bei der symptomatischen Kurzzeitbehandlung schmerzhafter Muskelkrämpfe im Zusammenhang mit akuten Erkrankungen des Bewegungsapparats positiv, vorbehaltlich der oben beschriebenen Änderungen der Produktinformation.

### **Begründung für das Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Methocarbamol/Paracetamol 380 mg/300 mg enthaltende Arzneimittel.
- Der CHMP prüfte die Gesamtheit der Daten, die für Methocarbamol/Paracetamol 380 mg/300 mg enthaltende Arzneimittel zur Anwendung bei der symptomatischen Kurzzeitbehandlung schmerzhafter Muskelkrämpfe im Zusammenhang mit akuten Erkrankungen des Bewegungsapparats verfügbar sind.
- Der CHMP war der Auffassung, dass die verfügbaren Daten trotz ihrer Einschränkungen Nachweise für die Wirksamkeit in der zugelassenen Indikation lieferten und dass keine

Nachweise identifiziert wurden, die ernste Zweifel bezüglich der Wirksamkeit aufkommen lassen.

- Des Weiteren war der CHMP der Ansicht, dass das Sicherheitsprofil beider Einzelbestandteile gut beschrieben ist und dass keine neuen signifikanten Nachweise für die Fixdosiskombination identifiziert wurden.

### **Gutachten des CHMP**

Der CHMP ist daher der folgenden Auffassung:

a. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Methocarbamol/Paracetamol 380 mg/300 mg bleibt positiv, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation. Der Ausschuss empfiehlt daher die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Methocarbamol/Paracetamol 380 mg/300 mg enthaltenden Arzneimitteln.

b. Die Punkte, die in der Benachrichtigung thematisiert wurden, welche das vorliegende Verfahren vom 27. Mai 2019 auslöste, haben keinen Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis und schließen somit die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Methocarbamol/Paracetamol 380 mg/300 mg nicht aus, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation.