

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η εθνική αρμόδια αρχή της Γερμανίας (BfArM) διατύπωσε τη γνώμη ότι οι πρόσφατες δημοσιεύσεις θέτουν υπό αμφισβήτηση την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεθοκαρβαμόλη/παρακεταμόλη 380 mg/300 mg στη «βραχυχρόνια, συμπτωματική θεραπεία των επώδυνων μυϊκών σπασμών που σχετίζονται με οξείες μυοσκελετικές διαταραχές» (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016· Emrich, 2015· Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015· Oliveras-Moreno, 2008). Επιπλέον, δεν είναι σαφές το κατά πόσον μπορεί να αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση όταν χορηγείται συνδυασμός των δύο ουσιών (Bruce, 1971· Micromedex, 2014).

Ως εκ τούτου, στις 27 Μαΐου 2019, η BfArM κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK και ζήτησε από την CHMP να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών όσον αφορά τη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεθοκαρβαμόλη/παρακεταμόλη 380 mg/300 mg και να γνωμοδοτήσει σχετικά με το αν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να χορηγηθούν, να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Η μεθοκαρβαμόλη είναι μυοχαλαρωτικό με κεντρική δράση. Ασκει τη μυοχαλαρωτική της δράση μέσω της καταστολής των πολυσυναπτικών αντανακλαστικών στον νωτιαίο μυελό και στα υποφλοιώδη κέντρα. Η παρακεταμόλη είναι αναλγητικό με αντιπυρετικές ιδιότητες. Θεωρείται ότι αυξάνει το όριο αντοχής στον πόνο αναστέλλοντας τη σύνθεση προσταγλανδινών μέσω του αποκλεισμού της δράσης ενζύμων της κατηγορίας της κυκλοοξυγενάσης (συγκεκριμένα της COX-3) στο κεντρικό νευρικό σύστημα και, σε μικρότερο βαθμό, στους περιφερικούς ιστούς. Η αντιπυρετική της δράση σχετίζεται με την αναστολή της σύνθεσης της προσταγλανδίνης E1 (PGE1) στον υποθάλαμο.

Στην ΕΕ/στον ΕΟΧ, τα φαρμακευτικά προϊόντα συνδυασμού σταθερής δόσης τα οποία περιέχουν μεθοκαρβαμόλη/παρακεταμόλη 380 mg/300 mg έλαβαν για πρώτη φορά άδεια κυκλοφορίας στην Ισπανία το 1985 με την ονομασία Robaxisal, για χρήση στη «βραχυχρόνια, συμπτωματική θεραπεία των επώδυνων μυϊκών σπασμών που σχετίζονται με οξείες μυοσκελετικές διαταραχές». Στους ενήλικες η δοσολογία είναι 2 δισκία ανά 4-6 ώρες (τέσσερις έως έξι φορές την ημέρα), ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Κατά συνέπεια, η μέγιστη ημερήσια δόση μεθοκαρβαμόλης/παρακεταμόλης είναι 4 560 mg/3 600 mg (12 δισκία).

Η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συνδυασμού μεθοκαρβαμόλης/παρακεταμόλης τα οποία προέκυψαν από κλινικές δοκιμές, από τη βιβλιογραφία και από αναφορές μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Δεν εντοπίστηκε καμία κλινική δοκιμή ελέγχου της ανωτερότητας του συνδυασμού μεθοκαρβαμόλης/παρακεταμόλης έναντι των μεμονωμένων ουσιών ως προς την αποτελεσματικότητα. Υπάρχουν, ωστόσο, δεδομένα σχετικά με αυτές τις δραστικές ουσίες στη θεραπεία των επώδυνων μυϊκών σπασμών που σχετίζονται με οξείες μυοσκελετικές διαταραχές, ιδίως σε ό,τι αφορά την οσφυαλγία. Πράγματι, υπάρχουν στη βιβλιογραφία κάποιες ενδείξεις αποτελεσματικότητας των μεμονωμένων συστατικών, καθώς και της αθροιστικής τους επίδρασης όταν χορηγούνται σε συνδυασμό σταθερής δόσης με κάποιο μυοχαλαρωτικό ή αναλγητικό αντιστοίχως. Σημειωτέον ότι οι μελέτες αυτές δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά το εάν μπορεί το προϊόν να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία «πρώτης γραμμής», «συμπληρωματική» θεραπεία ή θεραπεία «αντικατάστασης», όπως απαιτείται επί του παρόντος από τις κατευθυντήριες γραμμές για τους συνδυασμούς σταθερής δόσης.

Από τις πιο πρόσφατες μελέτες των συνδυασμών σταθερής δόσης μεθοκαρβαμόλης/παρακεταμόλης δεν προκύπτουν νέες σχετικές πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερής δόσης μεθοκαρβαμόλης/παρακεταμόλης 380 mg/300 mg, διότι ο σχεδιασμός τους ήταν ανεπαρκής.

Παλαιότερες μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της παρακεταμόλης στην οσφυαλγία, ενώ από πιο πρόσφατες μελέτες προκύπτουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε αυτές τις πρόσφατες μελέτες εντοπίστηκαν αρκετοί περιορισμοί και η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι εν λόγω μελέτες, ή οι ανασκοπήσεις που βασίστηκαν στα συγκεκριμένα αποτελέσματα, δεν παρέχουν σημαντικά νέα στοιχεία ώστε να εγείρουν σοβαρές αμφιβολίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της παρακεταμόλης στην οσφυαλγία.

Λαμβάνοντας υπόψη τη δοσολογία άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεθοκαρβαμόλη και τις δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές δοκιμές, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι οι δόσεις στον συνδυασμό σταθερής δόσης μεθοκαρβαμόλης/παρακεταμόλης 380 mg/300 mg είναι ενδεχομένως πολύ χαμηλές.

Συμπερασματικά, αν και διαπιστώθηκαν περιορισμοί στα διαθέσιμα δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού μεθοκαρβαμόλης/παρακεταμόλης 380 mg/300 mg στη βραχυχρόνια, συμπτωματική θεραπεία των επώδυνων μυϊκών σπασμών που σχετίζονται με οξείες μυοσκελετικές διαταραχές, δεν εντοπίστηκαν δεδομένα τα οποία να αποτελούν επαρκή στοιχεία για την αμφισβήτηση της αποτελεσματικότητας.

Δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση για την παρακεταμόλη ή/και για την μεθοκαρβαμόλη, ενώ τα δεδομένα που προέρχονται από πηγές μετά την κυκλοφορία στην αγορά δεν υποδεικνύουν υψηλότερο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας με τη χρήση συνδυασμού των δύο δραστικών ουσιών. Συνεπώς, δεδομένου ότι διατίθενται επαρκή δεδομένα για τα μεμονωμένα συστατικά όσον αφορά τις πιθανές αλληλεπιδράσεις, δεν είναι αναγκαία η διεξαγωγή επιπλέον μελετών φαρμακοεπαγρύπνησης ή φαρμακοδυναμικών μελετών του συνδυασμού.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν εντοπίστηκαν σημαντικές νέες πληροφορίες σχετικά με τη συνολική εικόνα ασφάλειας του συνδυασμού σταθερής δόσης μεθοκαρβαμόλης/παρακεταμόλης. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες «ξηροστομία» και «διάρροια» θεωρήθηκαν ότι σχετίζονται, τουλάχιστον πιθανώς, με τη μεθοκαρβαμόλη και με αυτόν τον χαρακτηρισμό προστίθενται στις πληροφορίες προϊόντος με ένδειξη συχνότητας «μη γνωστή». Επιπλέον, η παράγραφος 4.8 της ΠΧΠ και η παράγραφος 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης αναδιατυπώνονται σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για την ΠΧΠ και το πρότυπο της επιτροπής ελέγχου ποιότητας των εγγράφων.

Εν κατακλείδι, η CHMP θεωρεί ότι τα παραπάνω ζητήματα δεν επηρεάζουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου. Κατά συνέπεια, η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν μεθοκαρβαμόλη/παρακεταμόλη 380 mg/300 mg για χρήση στη βραχυχρόνια, συμπτωματική θεραπεία των επώδυνων μυϊκών σπασμών που σχετίζονται με οξείες μυοσκελετικές διαταραχές παραμένει ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος που περιγράφονται παραπάνω.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP

Εκτιμώντας ότι:

- Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεθοκαρβαμόλη/παρακεταμόλη 380 mg/300 mg.
- Η CHMP έλαβε υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων για τα προϊόντα που περιέχουν μεθοκαρβαμόλη/παρακεταμόλη 380 mg/300 mg για χρήση στη βραχυχρόνια, συμπτωματική θεραπεία των επώδυνων μυϊκών σπασμών που σχετίζονται με οξείες μυοσκελετικές διαταραχές.
- Η CHMP έκρινε ότι, παρά τους περιορισμούς, από τα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτει αποτελεσματικότητα στην εγκεκριμένη ένδειξη, ενώ δεν εντοπίστηκαν στοιχεία τα οποία να εγείρουν σοβαρές αμφιβολίες για την αποτελεσματικότητα.

- Η CHMP έκρινε επίσης ότι η εικόνα ασφάλειας και των δύο μεμονωμένων συστατικών είναι επαρκώς χαρακτηρισμένη και ότι δεν εντοπίστηκαν νέα σημαντικά στοιχεία για τον συνδυασμό σταθερής δόσης.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Συνεπώς, η CHMP κρίνει ότι:

α. η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν μεθοκαρβαμόλη/παρακεταμόλη 380 mg/300 mg παραμένει ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος. Η επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα προϊόντα που περιέχουν μεθοκαρβαμόλη/παρακεταμόλη 380 mg/300 mg.

β. τα ζητήματα που τίθενται στην κοινοποίηση βάσει της οποίας κινήθηκε η παρούσα διαδικασία με ημερομηνία 27 Μαΐου 2019 δεν επηρεάζουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου και, ως εκ τούτου, δεν εμποδίζουν τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για την αίτηση του συνδυασμού μεθοκαρβαμόλης/παρακεταμόλης 380 mg/300 mg, υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος.