

**Anexo II**  
**Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

La autoridad nacional competente de Alemania (ANC) (BfArM) considera que las recientes publicaciones arrojan dudas sobre la eficacia de los medicamentos que contienen metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg en el «tratamiento sintomático a corto plazo de los espasmos musculares dolorosos asociados con trastornos musculoesqueléticos agudos» (Base de datos de Revisiones Sistemáticas de Cochrane, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel González-Pérez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Además, no está claro si cabe esperar alguna interacción cuando ambas sustancias se administran combinadas (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

Por consiguiente, el 27 de mayo de 2019, la autoridad nacional competente alemana (BfArM) inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al CHMP que evaluara el impacto de las cuestiones anteriores en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg y que emitiera un dictamen sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse las correspondientes autorizaciones de comercialización.

### Resumen general de la evaluación científica

El metocarbamol es un relajante muscular de acción central. Produce su efecto relajante muscular inhibiendo los reflejos polisinápticos en la médula espinal y los centros subcorticales. El paracetamol es un analgésico de propiedades antipiréticas. Se piensa que aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de las enzimas ciclooxigenasas (especialmente COX-3) en el sistema nervioso central y, en menor medida, en los tejidos periféricos. Su acción antipirética está relacionada con la inhibición de la síntesis de prostaglandina E1 (PGE1) en el hipotálamo.

En la UE/EEE, la combinación a dosis fijas (CDF) de medicamentos que contienen metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg se autorizó por primera vez en España en 1985 bajo el nombre Robaxisal, para uso en el «tratamiento sintomático a corto plazo de los espasmos musculares dolorosos que acompañan a los trastornos musculoesqueléticos agudos». En adultos la posología es de 2 comprimidos cada 4-6 horas (cuatro a seis veces al día), dependiendo de la gravedad de los síntomas. Por tanto, la dosis diaria máxima es metocarbamol/paracetamol 4560 mg/3600 mg (12 comprimidos).

El CHMP consideró todos los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de metocarbamol/paracetamol de ensayos clínicos, la bibliografía y los informes de farmacovigilancia.

No se ha identificado ningún ensayo clínico que compruebe la superioridad en la eficacia de la combinación de metocarbamol/paracetamol respecto a los compuestos solos. Sin embargo, hay datos sobre estos principios activos en el tratamiento de los espasmos musculares dolorosos en los trastornos musculoesqueléticos agudos, especialmente en el dolor lumbar. En efecto, la bibliografía ofrece algunas pruebas de la eficacia de los componentes únicos y algunas pruebas de su efecto aditivo cuando se administran en CDF con un relajante muscular o un analgésico, respectivamente. Cabe destacar que estos estudios no proporcionan información sobre si el producto puede usarse como «primera línea», «adyuvante» o «cambio», como se requiere actualmente en las directrices para la CDF.

Los estudios más recientes de las combinaciones de dosis fijas de metocarbamol/paracetamol no ofrecen información nueva de interés sobre la eficacia de la CDF que contiene metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg ya que sus diseños no eran adecuados.

Estudios más antiguos respaldaban la eficacia del componente paracetamol en el dolor lumbar, aunque se obtuvieron resultados contradictorios en estudios más recientes. Se identificaron una serie de limitaciones en esos estudios recientes y el CHMP llegó a la conclusión de que estos, o las revisiones

que se basan en estos resultados, no ofrecían elementos nuevos importantes que susciten dudas graves sobre la eficacia del paracetamol en el dolor lumbar.

Considerando la posología de otros medicamentos que contienen metocarbamol y las dosis usadas en los ensayos clínicos, el CHMP llegó a la conclusión de que no hay indicios de que las dosis de la CDF de metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg podrían ser demasiado bajas.

En conclusión, aunque se encontraron limitaciones en los datos disponibles que avalan la eficacia de metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg en el tratamiento sintomático a corto plazo de los espasmos musculares dolorosos asociados a trastornos musculoesqueléticos agudos, no se encontraron datos que supongan una evidencia suficiente para cuestionar su eficacia.

No se observaron interacciones farmacocinéticas de paracetamol o metocarbamol y los datos de fuentes de farmacovigilancia no indican un mayor riesgo de hepatotoxicidad con el uso de ambos principios activos combinados. Por tanto, y como se dispone de datos suficientes sobre las posibles interacciones para el componente único, no se requieren estudios de farmacovigilancia o farmacodinamia adicionales de la combinación.

El CHMP llegó a la conclusión de que no se identificaba información nueva importante sobre el perfil de seguridad global de la combinación de dosis fijas de metocarbamol/paracetamol. Sin embargo, las reacciones adversas «sequedad de boca» y «diarrea» se consideraron al menos posiblemente relacionadas con el componente metocarbamol y como tal se añaden a la información del producto con una frecuencia desconocida. Además, la sección 4.8 del resumen de características del producto y la sección 4 del prospecto se están rediseñando conforme a las directrices del resumen de características del producto y la plantilla QRD.

En conclusión, el CHMP considera que estas cuestiones no afectan a la relación beneficio-riesgo. Por tanto, la relación beneficio-riesgo de los productos que contienen metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg para uso como tratamiento sintomático a corto plazo de los espasmos musculares dolorosos asociados con los trastornos musculoesqueléticos agudos se mantiene favorable y sujeta a cambios en la información del producto como se ha descrito.

### **Motivos para el dictamen del CHMP**

Considerando que:

- El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) consideró el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los productos que contienen metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg.
- El CHMP consideró la totalidad de los datos disponibles para los productos que contienen metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg para uso en el tratamiento sintomático a corto plazo de los espasmos musculares dolorosos asociados con trastornos musculoesqueléticos agudos.
- El CHMP consideró que, pese a las limitaciones, los datos disponibles ofrecían pruebas de la eficacia en la indicación autorizada y que no se encontró ninguna prueba que generase dudas graves sobre su eficacia.
- El CHMP además consideró que el perfil de seguridad de ambos componentes solos está perfectamente descrito y no se encontró ninguna prueba nueva importante para la combinación de dosis fijas.

## **Dictamen del CHMP**

Por consiguiente, el CHMP considera que:

- a. la relación beneficio-riesgo de los productos que contienen metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg se mantiene favorable, sujeto a las modificaciones en la información del producto. Por tanto, el Comité recomienda la variación en los términos de las autorizaciones de comercialización de los productos que contienen metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg.
- b. los problemas surgidos en la notificación que lleva a este procedimiento de fecha 27 de mayo de 2019 no afectan a la relación beneficio-riesgo y, por tanto, no excluyen la concesión de una autorización de comercialización para la solicitud de metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, sujeto a las modificaciones acordadas en la información del producto.