

**II lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

Saksamaa riiklik pädev asutus (BfArM) on arvamisel, et hiljutised teaduspublikatsioonid seavad kahtluse alla metokarbamooli/paratsetamooli annuses 380 mg / 300 mg sisaldavate ravimite efektiivsuse näidustusel „*ägedate luu- ja lihaskonna vaevustega seotud valulike lihasspasmide lühiajaline sümptomaatiline ravi*“ (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Lisaks on ebaselge, kas mõlema ravimi manustamisel kombinatsioonina võib eeldada vastastiktoimet (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

Sel põhjusel algatas BfArM 27. mail 2019 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus inimravimite komiteel hinnata eespool nimetatud küsimuste mõju metokarbamooli/paratsetamooli annuses 380 mg / 300 mg sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning esitada arvamus, kas asjakohased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

### **Teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Metokarbamool on tsentraalse toimega müorelaksant. See toimib müorelaksandina, inhibeerides seljaaju ja subkortikaalsetes keskuste polüsünaptilisi reflekse. Paratsetamool on antipüreetiliste omadustega analgeetikum. Arvatakse, et see suurendab valuläve, inhibeerides prostaglandiinide sünteesi, blokeerides tsüklooksügenaasi ensüümi (spetsiifiliselt ensüümi COX-3) kesknärvisüsteemis ja vähemal määral perifeersetes kudedes. Paratsetamooli antipüreetiline toime on seotud prostaglandiini E1 (PGE1) sünteesi inhibeerimisega hüpotalamuses.

ELi/EMP riikides anti esimest korda fikseeritud annusega metokarbamooli/paratsetamooli kombinatsiooni (380 mg / 300 mg) sisaldavate ravimite müügiluba Hispaanias 1985. aastal nimetuse all Robaxisal kasutamiseks ägedate luu- ja lihaskonna vaevuste põhjustatud valulike lihasspasmide lühiajaliseks sümptomaatiliseks raviks. Täiskasvanute annus on 2 tabletti iga 4–6 tunni järel (4–6 korda ööpäevas), sõltuvalt sümptomite raskusastmest. Seega on metokarbamooli/paratsetamooli maksimaalne ööpäevane annus 4560 mg / 3600 mg (12 tabletti).

Inimravimite komitee arutas kõiki kliinilistest uuringutest, teaduskirjandusest ja turustamisjärgsetest aruannetest kättesaadavaid metokarbamooli/paratsetamooli efektiivsuse ja ohutuse andmeid.

Ei tuvastatud ühtki kliinilist uuringut, milles oleks uuritud metokarbamooli ja paratsetamooli kombinatsiooni efektiivsust võrreldes kummagi ühendiga eraldi. On siiski olemas andmed nende toimeainete kasutamisest valulike lihasspasmide korral seoses luu- ja lihaskonna vaevustega, eriti alaseljavaludega. Teaduskirjanduses on avaldatud tõendeid üksikomponentide efektiivsuse kohta ja nende kumulatiivse toime kohta, kui neid kasutatakse fikseeritud annusega kombinatsioonina vastavalt müorelaksandi või analgeetikumina. Tuleb märkida, et uuringud ei anna teavet, kas ravimit võib kasutada esimese rea ravimina, lisaravimina või üleminekuravimina, nagu nõutakse praegu fikseeritud annustega kombinatsiooni kasutamise suunistes.

Metokarbamooli/paratsetamooli fikseeritud annusega kombinatsioonide uuemates uuringutes ei leidu uut asjakohast teavet metokarbamooli/paratsetamooli fikseeritud annusega kombinatsiooni (380 mg / 300 mg) sisaldavate ravimite kohta, sest uuringute ülesehitus olid ebapiisav.

Kuigi varasemad uuringud toetasid paratsetamoolikomponendi efektiivsust alaseljavalu korral, saadi uuemates uuringutes vasturääkivaid tulemusi. Neis hiljutistes uuringutes tuvastati mitmeid piiranguid ja inimravimite komitee järeldas, et need uuringud ega ka nende tulemuste põhised ülevaated ei lisa olulist uut teavet, mis tekitaks tõsiseid kahtlusi paratsetamooli efektiivsuse suhtes alaseljavalu korral.

Arvestades teiste metokarbamooli sisaldavate ravimite annustamist ja kliinilistes uuringutes kasutatud annuseid, järeldas inimravimite komitee, et puuduvad tõendid, et metokarbamooli/paratsetamooli fikseeritud annusega kombinatsiooni annused 380 mg / 300 mg võivad olla liiga väikesed.

Kuigi metokarbamooli/paratsetamooli (380 mg / 300 mg) efektiivsust ägedate luu- ja lihaskonna vaevuste põhjustatud valulike lihasspasmide lühiajalises sümptomaatilises ravis toetavad kättesaadavad andmed on piiratud, ei leitud andmeid, mis oleksid efektiivsuse kahtluse alla seadmiseks piisavad.

Ei täheldatud paratsetamooli ja/või metokarbamooli farmakokineetilist koostoimet ning turustamisjärgsete allikate andmed ei viita maksatoksilisuse suuremale riskile, kui mõlemat toimeainet kasutatakse kombinatsioonis. Seepärast ja kuna on olemas piisavad andmed üksikkomponendi võimalike koostoimete kohta, ei ole vaja teha täiendavaid kombinatsiooni ravimiohutuse järelevalve või farmakodünaamika uuringuid.

Inimravimite komitee järeldas, et metokarbamool/paratsetamooli fikseeritud annusega kombinatsiooni üldise ohutusprofiili kohta ei ole uut olulist teavet kindlaks tehtud. Kõrvaltoimeid „suukuivus“ ja „kõhulahtisus“ peeti seoses metokarbamooli komponendiga siiski vähemalt võimalikuks ning need lisatakse ravimiteabesse sagedusega „teadmata“. Lisaks muudetakse ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 ja pakendi infolehe lõiku 4 vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte suunistele ja kvaliteeditagamise aruande vormile.

Kokkuvõttes leiab inimravimite komitee, et eespool nimetatud probleemid ei mõjuta kasulikkuse ja riski suhet. Seepärast on ägedate luu- ja lihaskonna vaevustega seotud valulike lihasspasmide lühiajaliseks sümptomaatilise ravi näidustusel metokarbamooli/paratsetamooli annuses 380 mg / 300 mg sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

### **Inimravimite komitee arvamuse alused**

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust metokarbamooli/paratsetamooli annuses 380 mg / 300 mg sisaldavate ravimite kohta.
- Inimravimite komitee arutas kõiki kättesaadavaid andmeid metokarbamooli/paratsetamooli annuses 380 mg / 300 mg sisaldavate ravimite kohta, mida kasutatakse ägedate luu- ja lihaskonna vaevustega seotud valulike lihasspasmide lühiajaliseks sümptomaatiliseks raviks.
- Inimravimite komitee leidis, et piirangutest hoolimata tõendasid kättesaadavad andmed efektiivsust heakskiidetud näidustuse korral ja ei leitud tõendeid, mis tekitaksid tõsiseid kahtlusi efektiivsuse suhtes.
- Lisaks leidis inimravimite komitee, et mõlema monokomponendi ohutusprofiil on hästi kirjeldatud ja fikseeritud annusega kombinatsiooni kohta ei tuvastatud uusi olulisi tõendeid.

### **Inimravimite komitee arvamus**

Seega on inimravimite komitee arvamusel, et

a) metokarbamooli/paratsetamooli annuses 380 mg / 300 mg sisaldavate toodete kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused. Seega soovib komitee muuta metokarbamooli/paratsetamooli annuses 380 mg / 300 mg sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.

b) Käesoleva menetluse algatanud 27. mai 2019. aasta teates tõstatatud küsimused ei mõjuta kasulikkuse ja riski suhet ning seega ei välista need ravimi metokarbamool/paratsetamool (380 mg / 300 mg) müügiloa andmist tingimusel, et ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.