

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Saksan kansallinen toimivaltainen viranomainen (BfArM) katsoo, että viime vuosina ilmestyneet julkaisut antavat aihetta epäillä 380 mg metokarbamoliala ja 300 mg parasetamoliala sisältävien lääkevalmisteiden tehoa *”akuutteihin tuki- ja liikuntaelinperäisiin häiriöihin liittyvien kivuliaiden lihaskouristusten lyhytaikaisessa oireenmukaisessa hoidossa”* (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Lisäksi on epäselvää, voiko muita yhteisvaikutuksia olla odotettavissa, kun näitä lääkeaineita annetaan yhdessä (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

Tämän vuoksi BfArM aloitti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn 27. toukokuuta 2019. Se pyysi lääkevalmistekomiteaa (CHMP) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta 380 mg metokarbamoliala ja 300 mg parasetamoliala sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan lausunnon siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, pitäisikö niitä muuttaa vai pitäisikö ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Metokarbamoli on keskushermostoon vaikuttava lihasrelaksantti. Se tuottaa lihaksia rentouttavan vaikutuksen estämällä polysynaptisia heijasteita selkäytimessä ja subkortikaalisissa keskuksissa. Parasetamoli on kipulääke, jolla on myös kuumetta vähentäviä ominaisuuksia. Sen ajatellaan lievittävän kipua estämällä prostaglandiinisynteesin salpaamalla syklo-oksigenaasientsyymejä (etenkin COX-3:n) keskushermostossa ja jossain määrin myös ääreiskudoksissa. Sen kuumetta vähentävä vaikutus liittyy prostaglandiini E1:n (PGE1:n) synteesin estämiseen hypotalamuksessa.

EU:ssa / Euroopan talousalueella kiinteäannoksisia yhdistelmävalmisteita, jotka sisältävät 380 mg metokarbamoliala ja 300 mg parasetamoliala, hyväksyttiin ensimmäisenä Espanjassa vuonna 1985 kauppanimellä Robaxisal. Käyttöaiheena oli *”akuutteihin tuki- ja liikuntaelinperäisiin häiriöihin liittyvien kivuliaiden lihaskouristusten lyhytaikainen oireenmukainen hoito”*. Aikuisten annostus on kaksi tablettia 4–6 tunnin välein (4–6 kertaa päivässä) sen mukaan, miten vaikeita oireet ovat. Metokarbamoliala päivittäinen enimmäisannos on siis 4 560 mg ja parasetamoliala 3 600 mg (12 tablettia).

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki metokarbamoliala ja parasetamoliala yhdistelmää koskevat tiedot, joita oli saatavilla kliinisistä tutkimuksista, kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisistä raporteista.

Sellaista kliiniseen tutkimukseen perustuvaa testiä, jossa metokarbamoliala ja parasetamoliala yhdistelmän teho olisi todettu paremmaksi kuin kummankin aineosan tehokkuus yksinään, ei kuitenkaan löydetty. Näiden vaikuttavien aineiden käytöstä akuutteihin tuki- ja liikuntaelinperäisiin häiriöihin liittyvien kivuliaiden lihaskouristusten hoidossa on kuitenkin saatavilla tietoa etenkin alaselkävivun osalta. Kirjallisuudesta saadaan jonkin verran näyttöä yksittäisten aineosien tehosta ja yhtä lailla siitä, että kun näitä aineosia käytetään kiinteäannoksisisessa yhdistelmävalmisteessa joko lihasrelaksantin tai kipulääkkeen kanssa, vaikutus tehostuu. On kuitenkin huomattava, ettei näistä tutkimuksista saada tietoa siitä, voidaanko valmistetta käyttää *”ensisijaisena hoitovaihtoehtona”*, *”muuhun hoitoon lisättävänä vaihtoehtona”* vai *”vaihdetaanko”* lääkitys siihen muusta lääkityksestä, kuten kiinteäannoksisia yhdistelmävalmisteita koskevissa ohjeissa tällä hetkellä edellytetään.

Hieman uudemmissa tutkimuksista, jotka koskevat metokarbamoliala ja parasetamoliala kiinteäannoksisia yhdistelmiä, ei saada uutta oleellista tietoa 380 mg metokarbamoliala ja 300 mg parasetamoliala sisältävän kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen tehosta, koska tutkimukset olivat rakenteeltaan epäasianmukaisia.

Vanhemmista tutkimuksista saatiin tukea parasetamolialaaineosan teholle alaselkävivun hoidossa, kun taas uudemmissa tutkimuksista saadut tulokset olivat ristiriitaisia. Näissä uudemmissa tutkimuksissa oli jonkin verran rajoituksia, ja lääkevalmistekomitea katsoi, etteivät nämä tutkimukset tai niiden

tuloksiin perustuvat katsaukset tuoneet merkittävää uutta tietoa, joka olisi antanut aiheita vakavaan epäilykseen parasetamolin tehosta alaselkävivun hoidossa.

Muiden metokarbamolia sisältävien lääkevalmisteiden annostuksesta ja kliinisissä tutkimuksissa käytetyistä annoksista lääkevalmistekomitea totesi, ettei ole näyttöä siitä, että 380 mg metokarbamolia ja 300 mg parasetamolia sisältävien kiinteäannoksisten yhdistelmävalmisteiden annokset voisivat olla liian pieniä.

Vaikka niissä tiedoissa, jotka tukivat 380 mg metokarbamolia ja 300 mg parasetamolia sisältävän yhdistelmän tehoa akuutteihin tuki- ja liikuntaelinperäisiin häiriöihin liittyvien kivuliaiden lihaskouristusten lyhytaikaisessa oireenmukaisessa hoidossa, oli rajoitteita, sellaista tietoa, jota olisi voitu pitää riittävänä todisteena tehon kyseenalaisuudesta, ei siis löydetty.

Parasetamoliin ja/tai metokarbamoliin liittyviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, eivätkä markkinoille tulon jälkeisiin lähteisiin perustuvat tiedot viittaa hepatotoksisuuden riskin suurenemiseen, kun näitä kahta vaikuttavaa ainetta käytetään yhdistelmänä. Koska tietoa mahdollisista yhteisvaikutuksista on riittävästi kummastakin aineosasta, yhdistelmään liittyvät lääketurvatoiminnan lisätoimet tai farmakodynaamiset tutkimukset eivät ole tarpeen.

Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei uutta merkittävää tietoa metokarbamolia ja parasetamolia sisältävän kiinteäannoksisen yhdistelmän yleisestä turvallisuusprofiilista löytenyt. Katsottiin kuitenkin olevan mahdollista, että haittavaikutukset ”suun kuivuus” ja ”ripuli” liittyvät metokarbamoliaineosaan, joten ne on lisättävä valmistetietoihin (”yleisyys tuntematon”). Lisäksi valmisteyhteenvedon kohta 4.8 ja pakkausselosteen kohta 4 muotoillaan uudelleen valmisteyhteenvedoja koskevien ohjeiden ja QRD-mallipohjan mukaisesti.

Lääkevalmistekomitean päätelmä on, etteivät edellä esitetyt seikat vaikuta hyöty-riskisuhteeseen. Näin ollen 380 mg metokarbamolia ja 300 mg parasetamolia sisältävien valmisteiden, joita käytetään akuutteihin tuki- ja liikuntaelinperäisiin häiriöihin liittyvien kivuliaiden lihaskouristusten lyhytaikaisessa ja oireenmukaisessa hoidossa, hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea arvioi 380 mg metokarbamolia ja 300 mg parasetamolia sisältäviä lääkevalmisteita direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisessa menettelyssä.
- Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot 380 mg metokarbamolia ja 300 mg parasetamolia sisältävistä valmisteista, joita käytetään akuutteihin tuki- ja liikuntaelinperäisiin häiriöihin liittyvien kivuliaiden lihaskouristusten lyhytaikaisessa ja oireenmukaisessa hoidossa.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että rajoituksistaan huolimatta saatavilla olevat tiedot osoittivat, että nämä valmisteet ovat tehokkaita hyväksytyssä käyttöaiheessa ja ettei sellaisia todisteita löytenyt, joiden perusteella tehoa olisi ollut syytä epäillä.
- Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, että kummankin yksittäisen aineosan turvallisuusprofiili on kuvattu hyvin, eikä kiinteäannoksista yhdistelmää koskevia uusia merkittäviä todisteita löydetty.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Lääkevalmistekomitea päätti, että

a. 380 mg metokarbamolia ja 300 mg parasetamolia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset. Siksi lääkevalmistekomitea

suosittelee, että 380 mg metokarbamolia ja 300 mg parasetamolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

b. tämän menettelyn aloittamiseen johtaneessa ilmoituksessa (päivätty 27. toukokuuta 2019) esitetyt seikat eivät vaikuta hyöty-riskisuhteeseen, eivätkä ne siis ole esteenä myyntiluvan myöntämiselle 380 mg metokarbamolia ja 300 mg parasetamolia sisältäville valmisteille, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.