

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

L'autorité nationale compétente allemande (ANC) (BfArM, Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux) a considéré que des publications récentes mettent en doute l'efficacité des médicaments contenant du méthocarbamol/paracétamol 380 mg/300 mg dans le «*traitement symptomatique à court terme des spasmes musculaires douloureux associés à des troubles musculo-squelettiques aigus*» (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). De plus, l'existence d'une interaction prévisible lorsque les deux substances sont administrées en association n'a pas été clairement établie (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

Le 27 mai 2019, le BfArM a donc lancé une procédure de saisine en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, et a demandé au CHMP d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du méthocarbamol/paracétamol 380 mg/300 mg. Le CHMP doit rendre son avis quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Le méthocarbamol est un myorelaxant à action centrale. Pour produire son effet myorelaxant, il agit en inhibant les réflexes polysynaptiques dans la moelle épinière et les centres sous-corticaux. Le paracétamol est un analgésique qui possède des propriétés antipyrétiques. On estime qu'il augmente le seuil de la douleur en inhibant la synthèse des prostaglandines, et ce, en bloquant les enzymes cyclooxygénases (en particulier la COX-3) dans le système nerveux central et, dans une moindre mesure, dans les tissus périphériques. Son action antipyrétique est liée à l'inhibition de la synthèse de prostaglandine E1 (PGE1) dans l'hypothalamus.

Dans l'UE/EEE, une association à dose fixe (FDC) de médicaments contenant du méthocarbamol/paracétamol 380 mg/300 mg a été autorisée pour la première fois en Espagne en 1985 sous le nom de Robaxisal, indiquée dans le «*traitement symptomatique à court terme des spasmes musculaires douloureux associés à des troubles musculo-squelettiques aigus*». Chez l'adulte, la posologie est de 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures (quatre à six fois par jour), selon la sévérité des symptômes. La dose maximale quotidienne de méthocarbamol/paracétamol est donc de 4 560 mg/3 600 mg (12 comprimés).

Le CHMP a examiné toutes les données sur l'efficacité et la sécurité du méthocarbamol/paracétamol issues d'essais cliniques, de la littérature et de rapports postérieurs à la mise sur le marché.

Aucun essai clinique analysant l'efficacité supérieure d'une association méthocarbamol/paracétamol par rapport aux composés seuls n'a été identifié. Cependant, il existe des données sur ces substances actives dans le traitement des spasmes musculaires douloureux dans le contexte des troubles musculo-squelettiques aigus, en particulier les lombalgies. En effet, la littérature fournit quelques preuves de l'efficacité des mono-composants et quelques preuves de leur effet additif lorsqu'ils sont administrés en association à dose fixe avec, respectivement, un myorelaxant ou un analgésique. Il convient de noter que ces études ne fournissent pas d'informations permettant de savoir si le produit peut être utilisé comme traitement «de première intention», «adjuvant» ou «alternatif», comme l'exigent actuellement les lignes directrices relatives aux associations à dose fixe.

Du fait que leur conception n'était pas adéquate, les études plus récentes sur les associations à dose fixe de méthocarbamol/paracétamol n'apportent pas de nouvelles informations pertinentes sur l'efficacité des associations à dose fixe contenant du méthocarbamol/paracétamol 380 mg/300 mg.

Si des études antérieures soutenaient l'efficacité du paracétamol dans les lombalgies, des résultats contradictoires ont été obtenus lors d'études plus récentes. Un certain nombre de limites ont été

identifiées dans ces études récentes et le CHMP a conclu que ces dernières, ainsi que les études s'appuyant sur ces résultats, n'apportaient pas de nouveaux éléments significatifs soulevant de sérieux doutes sur l'efficacité du paracétamol dans le traitement des lombalgies.

Compte tenu de la posologie des autres médicaments contenant du méthocarbamol et des doses utilisées dans les essais cliniques, le CHMP a conclu que rien n'indique que les doses dans l'association à dose fixe avec du méthocarbamol/paracétamol 380 mg/300 mg pourraient être trop faibles.

En conclusion, bien que les données disponibles à l'appui de l'efficacité du méthocarbamol/paracétamol 380 mg/300 mg dans le traitement symptomatique à court terme des spasmes musculaires douloureux associés à des troubles musculo-squelettiques aigus présentent des limites, aucune donnée constituant une preuve suffisante pour remettre en question l'efficacité n'a été identifiée.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée pour le paracétamol et/ou le méthocarbamol, et les données issues de sources postérieures à la mise sur le marché ne suggèrent pas de risque d'hépatotoxicité plus élevé lors de l'association des deux substances actives. Par conséquent, étant donné que suffisamment de données sur les interactions possibles de chaque mono-composant sont disponibles, des études supplémentaires de pharmacovigilance ou de pharmacodynamique sur l'association s'avèrent inutiles.

Le CHMP a conclu qu'aucune nouvelle information significative n'a été identifiée concernant le profil de sécurité général de l'association à dose fixe méthocarbamol/paracétamol. Cependant, les effets indésirables «sécheresse buccale» et «diarrhée» ont été considérés comme au moins potentiellement liés au composant méthocarbamol et sont donc ajoutés aux informations sur le produit avec une fréquence indéterminée. En outre, la rubrique 4.8 du RCP et la rubrique 4 de la notice sont en cours de réécriture, conformément aux lignes directrices relatives au RCP et au modèle QRD.

En conclusion, le CHMP estime que les problèmes susmentionnés n'affectent pas le rapport bénéfice/risque. Le rapport bénéfice/risque des produits contenant du méthocarbamol/paracétamol 380 mg/300 mg, utilisés dans le traitement symptomatique à court terme des spasmes musculaires douloureux associés à des troubles musculo-squelettiques aigus, reste donc favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les produits contenant du méthocarbamol/paracétamol 380 mg/300 mg.
- Le CHMP a examiné la totalité des données disponibles sur les produits contenant du méthocarbamol/paracétamol 380 mg/300 mg utilisés dans le traitement symptomatique à court terme des spasmes musculaires douloureux associés à des troubles musculo-squelettiques aigus.
- Le CHMP a considéré que, bien que présentant des limites, les données disponibles ont fourni des preuves de l'efficacité dans le cadre de l'indication autorisée et qu'aucune donnée soulevant de sérieux doutes sur l'efficacité n'a été identifiée.
- Le CHMP a également considéré que le profil de sécurité des deux mono-composants est bien caractérisé et aucune nouvelle donnée significative n'a été identifiée concernant l'association à dose fixe.

Avis du CHMP

En conséquence, le CHMP considère que:

- a. Le rapport bénéfice/risque des produits contenant du méthocarbamol/paracétamol 380 mg/300 mg reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit. Le comité recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des produits contenant du méthocarbamol/paracétamol 380 mg/300 mg.
- b. les problèmes soulevés dans la notification ayant déclenché la présente procédure, datée du 27 mai 2019, n'affectent pas le rapport bénéfice/risque, et n'excluent donc pas l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour la demande concernant le méthocarbamol/paracétamol 380 mg/300 mg, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.