

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Njemačko nadležno nacionalno tijelo (BfArM) smatra da se nedavnim publikacijama ukazalo na to da postoji sumnja u djelotvornost lijekova koji sadrže 380 mg metokarbamola / 300 mg paracetamola u „kratkoročnom, simptomatskom liječenju bolnih grčeva u mišićima povezanih s akutnim mišićno-koštanim poremećajima [short-term, symptomatic treatment of painful muscle spasms associated with acute musculoskeletal disorders]” (Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Emrich 2015, Luis-Miguel Gonzalez-Perez 2015, Oliveras-Moreno 2008). Osim toga, nije jasno može li se očekivati bilo kakva interakcija ako se obje tvari primjenjuju u kombinaciji (Bruce 1971, Micromedex 2014).

Stoga je 27. svibnja 2019. BfArM pokrenuo postupak upućivanja u skladu s člankom 31.

Direktive 2001/83/EZ te je od CHMP-a zatražio procjenu učinka prethodno navedenih zabrinutosti na omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže 380 mg metokarbamola / 300 mg paracetamola. CHMP treba izdati mišljenje o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet izdati, zadržati, izmijeniti, privremeno obustaviti ili ukinuti.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Metokarbamol je središnje djelujući mišićni relaksans. Stvara učinak opuštanja mišića inhibiranjem polisinaptičkih refleksa u leđnoj moždini i supkortikalnim centrima. Paracetamol je analgetik s antipiretičkim svojstvima. Smatra se da povisuje prag boli inhibiranjem sinteze prostaglandina tako što blokira enzime ciklooksigenaze (posebice COX-3) u središnjem živčanom sustavu i, u manjoj mjeri, u perifernim tkivima. Njegovo antipiretičko djelovanje povezano je s inhibicijom prostaglandina E1 (PGE1), sinteze u hipotalamusu.

U EU-u/EGP-u lijekovi s fiksnom kombinacijom doza koji sadržavaju 380 mg metokarbamola / 300 mg paracetamola prvi su put odobreni 1985. u Španjolskoj pod nazivom Robaxisal, za primjenu u „kratkoročnom, simptomatskom liječenju bolnih grčeva u mišićima povezanih s akutnim mišićno-koštanim poremećajima”. U odraslih osoba doziranje je 2 tablete svakih 4 – 6 sati (od četiri do šest puta dnevno), ovisno o težini simptoma. Stoga je maksimalna dnevna doza 4560 mg metokarbamola / 3600 mg paracetamola (12 tableta).

CHMP je uzeo u obzir sve dostupne podatke o djelotvornosti i sigurnosti metokarbamola/paracetamola iz kliničkih ispitivanja, literature i prijava nakon stavljanja u promet.

Nije utvrđeno da postoji kliničko ispitivanje kojim se ispituje superiornost u pogledu djelotvornosti kombinacije metokarbamola/paracetamola u odnosu na pojedinačne spojeve. Međutim, postoje podatci o tim djelatnim tvarima u liječenju bolnih grčeva u mišićima u akutnim mišićno-koštanim poremećajima, posebice za bolove u donjem dijelu leđa. U literaturi se doista navode određeni dokazi o djelotvornosti pojedinačnih sastavnica te određeni dokazi o njihovom zbrojnom učinku ako se primijene u fiksnoj kombinaciji doza s mišićnim relaksansom, odnosno analgetikom. Važno je napomenuti da ta ispitivanja ne pružaju informacije o tome može li se lijek koristiti kao terapija „prve linije”, „dodatna” terapija ili terapija „zamjene”, kao što se trenutačno zahtijeva u smjernicama za fiksnu kombinaciju doza.

Novija ispitivanja fiksnih kombinacija doza metokarbamola/paracetamola nisu dovela do novih relevantnih informacija o djelotvornosti fiksne kombinacije doza koje sadrže 380 mg metokarbamola / 300 mg paracetamola jer njihovi nacrti nisu bili adekvatni.

Starijim se ispitivanjima podupire djelotvornost sastavnice paracetamola u pogledu boli u donjem dijelu leđa, dok su u novijim ispitivanjima dobiveni proturječni rezultati. U tim je novijim ispitivanjima utvrđen niz ograničenja pa je CHMP zaključio da ta ispitivanja, ili ocjenjivanja koja se temelje na tim rezultatima, nisu donijela značajne nove elemente, što ozbiljno dovodi u sumnju djelotvornost paracetamola u pogledu boli u donjem dijelu leđa.

Uzimajući u obzir doziranje drugih lijekova koji sadrže metokarbamol i doze koje su se primjenjivale u kliničkim ispitivanjima, CHMP je zaključio da ne postoji indikacija da bi doze u fiksnoj kombinaciji doza s 380 mg metokarbamola / 300 mg paracetamola mogle biti premale.

Zaključno, iako su utvrđena ograničenja u vezi s dostupnim podacima koji podupiru djelotvornost 380 mg metokarbamola / 300 mg paracetamola u kratkoročnom, simptomatskom liječenju bolnih grčeva u mišićima povezanih s akutnim mišićno-koštanim poremećajima, nisu pronađeni podatci koji predstavljaju dovoljne dokaze koji bi doveli u pitanje djelotvornost.

Nije opažena nikakva farmakokinetička interakcija za paracetamol ili metokarbamol, a podatci iz izvora nakon stavljanja u promet ne ukazuju na povećani rizik od hepatotoksičnosti uz primjenu obiju djelatnih tvari u kombinaciji. Stoga, budući da je dostupno dovoljno podataka o mogućim interakcijama za pojedinačnu sastavnicu, nije potrebno provesti dodatna ispitivanja farmakovigilancije ili farmakodinamička ispitivanja kombinacije.

CHMP je zaključio da nisu pronađene nove značajne informacije u pogledu cjelokupnog sigurnosnog profila fiksne kombinacije doza metokarbamola/paracetamola. Međutim, nuspojave „suha usta“ i „proljev“ smatrane su barem djelomično povezanim sa sastavnicom metokarbamola te su kao takve dodane informacijama o lijeku s nepoznatom učestalošću. Nadalje, provodi se postupak preoblikovanja dijela 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka i dijela 4. upute o lijeku u skladu sa smjernicom o sažetku opisa svojstava lijeka i QRD predloškom.

Zaključno, CHMP smatra da prethodno navedeni problemi ne utječu na omjer koristi i rizika. Stoga omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju 380 mg metokarbamola / 300 mg paracetamola za primjenu u kratkoročnom, simptomatskom liječenju bolnih grčeva u mišićima povezanih s akutnim mišićno-koštanim poremećajima ostaje povoljan, pod uvjetom da se uvedu izmjene u informacije o lijeku kako je prethodno opisano.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- Odbor za humane lijekove (CHMP) razmotrio je postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže 380 mg metokarbamola / 300 mg paracetamola.
- CHMP je razmotrio sve dostupne podatke za lijekove koji sadrže 380 mg metokarbamola / 300 mg paracetamola za primjenu u kratkoročnom, simptomatskom liječenju bolnih grčeva u mišićima povezanih s akutnim mišićno-koštanim poremećajima.
- CHMP je smatrao da su, unatoč ograničenjima, dostupni podatci pružili dokaze o djelotvornosti u odobrenoj indikaciji te da nisu utvrđeni dokazi koji bi tu djelotvornost ozbiljno doveli u sumnju.
- CHMP je nadalje smatrao da je sigurnosni profil obje pojedinačne sastavnice dobro karakteriziran i da nisu utvrđeni novi značajni dokazi za fiksnu kombinaciju doza.

Mišljenje CHMP-a

Posljedično, CHMP smatra:

a) da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže 380 mg metokarbamola / 300 mg paracetamola ostaje povoljan pod uvjetom da se uvedu dogovorene izmjene u informacije o lijeku. Slijedom toga, Odbor preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže 380 mg metokarbamola 300 mg paracetamola.

b) problemi koji su iznijeti u obavijesti od 27. svibnja 2019. kojom je pokrenut ovaj postupak ne utječu na omjer koristi i rizika te stoga ne isključuju izdavanje odobrenja za stavljanje u promet primjene 380 mg metokarbamola / 300 mg paracetamola, pod uvjetom da se uvedu dogovorene izmjene u informacije o lijeku.