

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

A német nemzeti illetékes hatóság (BfArM) véleménye szerint a legfrissebb publikációk megkérdőjelezik a metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg tartalmú gyógyszerek hatásosságát az *„akut váz- és izomrendszeri megbetegedésekkel összefüggő fájdalmas izomspasmus rövid távú tüneti kezelésében”* (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Ezen kívül nem egyértelmű, hogy várható-e bármilyen kölcsönhatás, ha mindkét hatóanyagot kombinációban alkalmazzák (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

Ezért 2019. május 27-én a BfArM a 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján betérjesztést kezdeményezett, és felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg tartalmú gyógyszerek előny/kockázat profiljára, és fogalmazza meg álláspontját arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket megadják, fenntartsák, módosítsák, felfüggeszték vagy visszavonják-e.

### A tudományos értékelés átfogó összefoglalása

A metokarbamol egy centrális hatású izomrelaxáns. Izomrelaxáns hatását a poliszinaptikus reflexek gátlása révén fejti ki a gerincvelőben és a szubkortikális központokban. A paracetamol egy antipiretikus hatású analgetikum. Úgy gondolják, hogy növeli a fájdalomküszöböt a prosztaglandin szintézisének gátlásával, a ciklooxygenáz enzimek (különösen a COX-3) gátlásával a központi idegrendszerben és kisebb mértékben a perifériás szövetekben. Antipiretikus hatása a hipotalamuszban szintetizálódó prosztaglandin E1 (PGE1) gátlásával áll kapcsolatban.

Az EU/EGT területén a fix gyógyszer-kombinációt tartalmazó metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg készítményeket először 1985-ben Spanyolországban engedélyezték Robaxisal néven az *„akut váz- és izomrendszeri megbetegedésekkel összefüggő fájdalmas izomspasmus rövid távú tüneti kezelésére”*. Felnőtteknél az adagolás 2 tabletta 4-6 óránként (naponta négy-hat alkalommal), a tünetek súlyosságától függően. A maximális napi dózis tehát 4560 mg/3600 mg metokarbamol/paracetamol (12 tabletta).

A metokarbamol/paracetamol hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban a CHMP a klinikai vizsgálatokból, az irodalomból és a forgalomba hozatalt követően készült jelentésekből minden elérhető adatot figyelembe vett.

Nem találtak olyan klinikai vizsgálatot, amelyben azt vizsgálták volna, hogy a metokarbamol/paracetamol kombináció hatásosabb-e, mint az egyes vegyületek önmagukban. Vannak azonban adatok ezekről a hatóanyagokról fájdalmas izomspasmus kezelésében akut váz- és izomrendszeri megbetegedések, különösen derékfájdalom esetén. A szakirodalom valóban ad bizonyítékot a mono-komponensek hatásosságáról és néhány esetben additív hatásokról fix gyógyszer-kombinációban alkalmazva izomrelaxánssal vagy fájdalomcsillapítóval. Megjegyzendő, hogy ezek a vizsgálatok nem nyújtanak információt arról, hogy a termék alkalmazható-e „első vonalbeli készítményként”, kezelés „kiegészítőjeként” vagy adott kezelés „helyettesítőjeként”, ahogy a fix gyógyszer-kombinációk irányelvei szerint ez jelenleg szükséges.

A metokarbamol/paracetamol fix gyógyszer-kombinációval végzett legújabb vizsgálatok nem szolgálnak új releváns információval a 380 mg/300 mg metokarbamol/paracetamol tartalmú fix gyógyszer-kombinációk hatásosságával kapcsolatban, mivel azok tervezete nem volt megfelelő.

A régebbi vizsgálatok alátámasztották a paracetamolkomponens hatásosságát derékfájdalom esetén, míg újabb vizsgálatokban ellentmondásos eredmények születtek. Ezekben a legújabb vizsgálatokban számos korlátozást állapítottak meg, és a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy ezek vagy az ezekre az eredményekre támaszkodó áttekintések nem szolgáltattak szignifikáns, új eredményekkel,

amely komoly kétségeket vetett fel a paracetamol hatásosságával kapcsolatban a derékfájdalom kezelésében.

Figyelembe véve más metokarbamol tartalmú gyógyszerkészítmények adagolását és a klinikai vizsgálatokban alkalmazott adagokat, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy nincs arra utaló adat, hogy a metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg-os fix gyógyszer-kombinációban az adott hatóanyagok dózisa túl alacsony lenne.

Összegezve, bár korlátozásokat állapítottak meg a 380 mg/300 mg metokarbamol/paracetamol hatásosságát alátámasztó, rendelkezésre álló adatokban az akut váz- és izomrendszeri megbetegedésekkel összefüggő fájdalmas izomspasmus rövid távú tüneti kezelése esetén, nincs elegendő bizonyíték a hatásosság megkérdőjelezésére.

A paracetamol és/vagy a metokarbamol esetén nem figyeltek meg farmakokinetikai kölcsönhatást, és a forgalomba hozatalt követő forrásokból származó adatok nem utalnak a hepatotoxicitás nagyobb kockázatára, ha mindkét hatóanyagot kombinációban alkalmazzák. Ezért és mivel elegendő adat áll rendelkezésre a monokomponens lehetséges kölcsönhatásairól, nincs szükség a kombináció további farmakovigilanciái vagy farmakodinámiás vizsgálataira.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a metokarbamol/paracetamol fix gyógyszer-kombináció általános biztonságossági profiljával kapcsolatban nem található új lényeges információ. A „szájszárazság” és a „hasmenés” mellékhatásokról mindazonáltal úgy vélik, hogy valószínűleg a metokarbamol komponenssel kapcsolatosak, és mint ilyenek, ismeretlen gyakorisággal belekerülnek a kísérőiratokba. Ezen kívül az alkalmazási előírás 4.8 és a betegtájékoztató 4. pontját is átalakítják az alkalmazási előírásra vonatkozó irányelvek és a QRD-templát alapján.

Összegezve, a CHMP úgy véli, hogy a fenti eredmények nem befolyásolják az előny/kockázat profilt. Ezért a metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg tartalmú termékek előny/kockázat profilja akut váz- és izomrendszeri megbetegedésekkel összefüggő fájdalmas izomspasmus rövid távú tüneti kezelése esetén továbbra is kedvező, amennyiben a fent leírt változtatásokat elvégzik a kísérőiratokban.

### **A CHMP véleményének indoklása**

Mivel:

- Az Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszerkészítmények Bizottsága (CHMP) megvizsgálta a metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján indított eljárást.
- A CHMP az akut váz- és izomrendszeri rendellenességekkel összefüggő fájdalmas izomspasmus rövid távú tüneti kezelésére alkalmazott metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg tartalmú készítményekkel kapcsolatban rendelkezésre álló minden adatot figyelembe vett.
- A CHMP megállapította, hogy a korlátozások ellenére a rendelkezésre álló adatok bizonyították az engedélyezett alkalmazások esetén a hatásosságot, és nem találtak olyan bizonyítékot, amely jelentősen kétségbe vonná a termék hatásosságát.
- A CHMP továbbá úgy vélte, hogy mindkét mono-komponens biztonságossági profilja jól ismert, és a fix gyógyszer-kombinációval kapcsolatban nem találtak új jelentős bizonyítékot.

### **A CHMP véleménye**

Ezek alapján a CHMP a következőket állapítja meg:

a. a metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg tartalmú készítmények előny/kockázat profilja továbbra is kedvező, amennyiben a megállapodott módosításokat elvégzik a kísérőiratokban. A

bizottság ezért a metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg tartalmú készítmények forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.

b. a jelen eljárást indító, 2019. május 27-én kelt értesítésben felvetett kérdések nem befolyásolják a metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg tartalmú készítmények előny/kockázat profilját, és ezért nem zárják ki a metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg alkalmazására vonatkozó forgalombahozatali engedély jóváhagyását, amennyiben a megállapodott módosításokat elvégzik a kísérőiratokban.