

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

L'Autorità nazionale competente tedesca (BfArM) ritiene che alcune recenti pubblicazioni abbiano messo in discussione l'efficacia dei prodotti medicinali contenenti metocarbamolo/paracetamolo 380 mg/300 mg nel "trattamento sintomatico a breve termine di spasmi muscolari dolorosi associati a patologie muscoloscheletriche acute" (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Inoltre, non è chiaro se ci si possa attendere un'eventuale interazione nel caso in cui entrambe le sostanze vengano somministrate in associazione (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

Il 27 maggio 2019 la BfArM ha pertanto avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE chiedendo al Comitato per i medicinali per uso umano di valutare l'impatto dei suddetti dubbi sul rapporto rischi/benefici dei prodotti medicinali contenenti metocarbamolo/paracetamolo 380 mg/300 mg. Il Comitato per i medicinali per uso umano è tenuto a esprimere un parere sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Riassunto generale della valutazione scientifica

Il metocarbamolo è un miorilassante ad azione centrale che agisce inibendo i riflessi polisinpatici nei centri del midollo spinale e subcorticali. Il paracetamolo è un analgesico con proprietà antipiretiche. Si suppone che aumenti la soglia del dolore inibendo la sintesi delle prostaglandine, effetto che esercita bloccando gli enzimi ciclossigenasi (in particolare COX-3) nel sistema nervoso centrale e, in misura minore, nei tessuti periferici. La sua azione antipiretica è legata all'inibizione della sintesi della prostaglandina E1 (PGE1) a livello ipotalamico.

In ambito UE/SEE, nel 1985 è stato autorizzato per la prima volta in Spagna un prodotto medicinale con associazione a dose fissa (FDC) contenente metocarbamolo/paracetamolo 380 mg/300 mg con la denominazione di Robaxisal, indicato nel "trattamento sintomatico a breve termine di spasmi muscolari dolorosi associati a patologie muscoloscheletriche acute". Negli adulti la posologia è di 2 compresse ogni 4-6 ore (da quattro a sei volte al giorno), a seconda della gravità dei sintomi. Quindi, la dose giornaliera massima è pari a metocarbamolo/paracetamolo 4560 mg/3600 mg (12 compresse).

Il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano ha preso in considerazione tutti i dati disponibili sull'efficacia e la sicurezza di metocarbamolo/paracetamolo provenienti da sperimentazioni cliniche, dalla letteratura e dai casi segnalati post-immissione in commercio.

Non è stata individuata alcuna sperimentazione clinica che abbia comprovato la superiorità in termini di efficacia di un'associazione di metocarbamolo/paracetamolo rispetto ai singoli composti in monoterapia. Tuttavia, esistono dati sui suddetti principi attivi nel trattamento degli spasmi muscolari dolorosi nelle patologie muscoloscheletriche acute, in particolare per il dolore dorso-lombare. In effetti, la letteratura fornisce alcune evidenze di efficacia dei monocomponenti e alcune evidenze del relativo effetto additivo qualora somministrati in FDC insieme a un miorilassante o a un analgesico, rispettivamente. NB: questi studi non forniscono informazioni sulla possibilità di utilizzare il prodotto come "trattamento di prima linea", "terapia aggiuntiva" o "di passaggio", come attualmente richiesto dalla linea direttrice per la FDC.

Gli studi più recenti sulle associazioni a dose fissa di metocarbamolo/paracetamolo non apportano nuove informazioni rilevanti sull'efficacia della FDC contenente metocarbamolo/paracetamolo 380 mg/300 mg, in quanto i loro disegni sono risultati inadeguati.

Studi più datati sostenevano l'efficacia del componente paracetamolo in presenza di dolore dorso-lombare, laddove in studi più recenti sono emersi risultati contrastanti. In questi studi recenti è stata accertata una serie di limitazioni e il Comitato per i medicinali per uso umano ha concluso che questi, o

le revisioni che si basano sui relativi risultati, non avevano apportato nuovi elementi significativi, sollevando seri dubbi sull'efficacia del paracetamolo in presenza di dolore dorso-lombare.

Tenendo conto della posologia di altri medicinali contenenti metocarbamolo e delle dosi utilizzate nelle sperimentazioni cliniche, il Comitato per i medicinali per uso umano ha concluso che non vi è alcuna indicazione riguardo al fatto che le dosi in FDC con metocarbamolo/paracetamolo 380 mg/300 mg possano essere troppo basse.

In conclusione, benché siano state accertate limitazioni ai dati disponibili a sostegno dell'efficacia di metocarbamolo/paracetamolo 380 mg/300 mg nel trattamento sintomatico a breve termine degli spasmi muscolari dolorosi associati a patologie muscoloscheletriche acute, non sono stati individuati dati che costituiscano un'evidenza sufficiente per mettere in dubbio tale efficacia.

Non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica per paracetamolo e/o metocarbamolo; inoltre, i dati provenienti da fonti post-immissione in commercio non fanno sospettare un rischio maggiore di epatotossicità con l'uso di un'associazione di entrambi i principi attivi. Pertanto, e dato che per il monocomponente sono disponibili dati sufficienti sulle possibili interazioni, non sono necessari ulteriori studi di farmacovigilanza o di farmacodinamica di tale associazione.

Il Comitato per i medicinali per uso umano è giunto alla conclusione che non sono state individuate nuove informazioni significative per quanto riguarda il profilo di sicurezza generale dell'associazione a dose fissa di metocarbamolo/paracetamolo. Tuttavia, le reazioni avverse "bocca secca" e "diarrea" sono state ritenute almeno verosimilmente correlate al componente metocarbamolo e come tali vengono aggiunte alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) con una frequenza non nota. Inoltre, il paragrafo 4.8 del RCP e il paragrafo 4 del foglio illustrativo vengono riformattati in base alle linee guida per la stesura del riassunto delle caratteristiche del prodotto e al formato QRD.

In conclusione, il Comitato per i medicinali per uso umano ritiene che le questioni di cui sopra non incidano sul rapporto rischi/benefici. Di conseguenza, il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti metocarbamolo/paracetamolo 380 mg/300 mg per il trattamento sintomatico a breve termine di spasmi muscolari dolorosi associati a patologie muscoloscheletriche acute resta favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) di cui sopra.

Motivi del parere del Comitato per i medicinali per uso umano

Considerato che:

- il Comitato per i medicinali per uso umano ha esaminato la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i prodotti contenenti metocarbamolo/paracetamolo 380 mg/300 mg;
- il Comitato per i medicinali per uso umano ha esaminato la totalità dei dati disponibili in riferimento ai prodotti medicinali contenenti metocarbamolo/paracetamolo 380 mg/300 mg per il trattamento sintomatico a breve termine di spasmi muscolari dolorosi associati a patologie muscoloscheletriche acute;
- il Comitato per i medicinali per uso umano ha ritenuto che, nonostante le limitazioni, i dati disponibili fornissero evidenza di efficacia nell'indicazione autorizzata e che non fosse stata individuata alcuna evidenza che desse adito a seri dubbi in merito;
- il Comitato per i medicinali per uso umano ha inoltre ritenuto che il profilo di sicurezza di entrambi i monocomponenti fosse ben caratterizzato e non fossero state individuate nuove evidenze significative per l'associazione a dose fissa.

Parere del Comitato per i medicinali per uso umano

Di conseguenza, il Comitato per i medicinali per uso umano ritiene che:

- a) il rapporto rischi/benefici per i prodotti contenenti metocarbamolo/paracetamolo 380 mg/300 mg resti favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo). Pertanto, il Comitato raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti contenenti metocarbamolo/paracetamolo 380 mg/300 mg;
- b) le questioni sollevate nella notifica del 27 maggio 2019 all'origine della presente procedura non incidono sul rapporto rischi/benefici e, pertanto, non precludono il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio per la domanda riguardante metocarbamolo/paracetamolo 380 mg/300 mg, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo).