

II priedas
Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

Vokietijos nacionalinė kompetentinga institucija (NKI) (vok. BfArM) laikosi nuomonės, kad neseniai paskelbti moksliniai straipsniai verčia abejoti pagal *trumpalaikio simptominio su ūminiais raumenų ir kaulų sistemos sutrikimais susijusių skausmingų raumenų spazmų gydymo* indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metokarbamolio ir paracetamolio (380 mg/300 mg), veiksmingumu (Cochrane sisteminių apžvalgų duomenų bazė, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Be to, neaišku, ar šios medžiagos nesąveikauja, kai jos abi vartojamos kaip vieno vaisto sudedamosios dalys (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

Todėl 2019 m. gegužės 27 d. BfArM pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti pirmiau minėtų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra metokarbamolio ir paracetamolio (380 mg/300 mg), naudos ir rizikos santykiui. CHMP turėtų pateikti savo nuomonę, ar reikėtų suteikti atitinkamus registracijos pažymėjimus, ar nereikėtų sustabdyti jų galiojimo, panaikinti jų, pakeisti jų sąlygų ar reikėtų palikti galioti esamas jų sąlygas.

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Metokarbamolius yra centrinę nervų sistemą veikiantis raumenų relaksantas. Jis sukelia raumenis atpalaiduojantį poveikį slopindamas polisinapsinius refleksus stuburo smegenyse ir požiėviniuose centruose. Paracetamolius yra antipiretinių savybių turintis analgetikas. Manoma, kad jis didina paciento skausmo slenkstį blokuodamas ciklooksigenazės fermentus (būtent COX-3) centrinėje nervų sistemoje ir – šiek tiek mažiau – periferiniuose audiniuose, taip slopindamas prostaglandinų sintezę. Jo antipiretinis poveikis susijęs su prostaglandino E1 (PGE1) sintezės slopinimu pagumburyje.

ES ir (arba) EEE valstybėse vaistiniai preparatai su metokarbamolio ir paracetamolio fiksuotų dozių (380 mg/300 mg) deriniu (FDD) pirmą kartą įregistruoti 1985 m. Ispanijoje pavadinimu Robaxisal pagal trumpalaikio simptominio su ūminiais raumenų ir kaulų sistemos sutrikimais susijusių skausmingų raumenų spazmų gydymo indikaciją. Suaugusiesiems šie vaistai skiriami po 2 tabletes kas 4–6 valandas (keturis šešis kartus per parą), atsižvelgiant į simptomų sunkumą. Taigi, didžiausia paros dozė yra 4 560 mg metokarbamolio ir 3 600 mg paracetamolio (12 tablečių).

CHMP apsvarstė visus turimus klinikinių tyrimų, mokslinėje literatūroje paskelbtus ir po vaistų pateikimo rinkai gautuose pranešimuose pateiktus duomenis apie metokarbamolio / paracetamolio veiksmingumą ir saugumą.

Nenustatyta nė vieno klinikinio tyrimo, kurio metu būtų tirtas metokarbamolio ir paracetamolio derinio veiksmingumo pranašumas prieš pavienių sudedamųjų dalių veiksmingumą. Tačiau yra duomenų apie šių veikliųjų medžiagų poveikį gydant ūminių raumenų ir kaulų sistemos sutrikimų sukeltus skausmingus raumenų spazmus. Iš tiesų, literatūroje yra duomenų, patvirtinančių atskirų vaistų su atitinkama viena veikliąja medžiaga veiksmingumą, taip pat duomenų, kurie patvirtina stipresnį šių medžiagų poveikį, kai jos vartojamos fiksuotų dozių derinių su raumenų relaksantu arba analgetiku forma. Pažymėtina, kad šiuose tyrimuose nepateikta informacijos, ar preparatą galima naudoti kaip pirmos eilės, papildomai skiriamą arba pakaitomis vartojamą vaistą, kaip to šiuo metu reikalaujama pagal gaires dėl fiksuotų dozių derinių.

Atliekant naujesnius metokarbamolio ir paracetamolio fiksuotų dozių derinių tyrimus, nepavyko surinkti naujos svarbios informacijos apie metokarbamolio ir paracetamolio fiksuotų dozių (380 mg/300 mg) derinio veiksmingumą, nes jų tyrimo modeliai buvo netinkami.

Senesni tyrimai patvirtino vieno iš sudedamųjų dalių, paracetamolio, veiksmingumą gydant apatinės nugaros dalies skausmą, o naujesnių tyrimų rezultatai buvo prieštaringi. Analizuojant tuos neseniai atliktus tyrimus nustatyta keletas trūkumų ir CHMP priėjo prie išvados, kad, atliekant šiuos tyrimus

arba šiais rezultatais pagrįstas peržiūras, nenustatyta reikšmingų naujų duomenų, kurie keltų rimtų abejonių dėl paracetamolio veiksmingumo gydant apatinės nugaros dalies skausmą.

Atsižvelgdamas į kitų vaistinių preparatų su metokarbamoliu dozavimą ir klinikinių tyrimų metu vartotas dozes, CHMP priėjo prie išvados, kad nėra jokių ženklų, kad metokarbamolio ir paracetamolio fiksuotų dozių (380 mg/300 mg) derinio sudėtyje esančios vaistų dozės gali būti per mažos.

Taigi, nors nustatyta tam tikrų turimų duomenų, kuriais siekta pagrįsti pagal trumpalaikio simptominio su ūminiais raumenų ir kaulų sistemos sutrikimais susijusių skausmingų raumenų spazmų gydymo indikaciją vartojamų metokarbamolio ir paracetamolio (380 mg/300 mg) derinio veiksmingumą, trūkumų, nesurinkta pakankamai duomenų, dėl kurių būtų galima abejoti jo veiksmingumu.

Atliekant paracetamolio ir(arba) metokarbamolio tyrimus, farmakokinetinės sąveikos nenustatyta, o po vaistų pateikimo rinkai surinkti duomenys leidžia manyti, kad vartojant abi veikliąsias medžiagas kartu hepatotoksiškumo rizika nedidėja. Dėl šios priežasties ir kadangi yra pakankamai duomenų apie galimą atskirų vaistų su atitinkama viena veikliąja medžiaga sąveiką su kitais vaistais, nėra būtinybės atlikti papildomų šio derinio farmakologinio budrumo duomenų arba farmakodinaminių tyrimų.

CHMP priėjo prie išvados, kad nesurinkta jokios naujos reikšmingos informacijos apie bendras metokarbamolio ir paracetamolio fiksuotų dozių derinio saugumo charakteristikas. Tačiau nuspręsta, kad nepageidaujamos reakcijos džiūstanti burna ir viduriavimas yra bent galimai susijusios su vaisto sudėtyje esančiu metokarbamoliu, todėl jos buvo įtrauktos į preparato informacinius dokumentus, nurodant, kad jų dažnis nežinomas. Be to, atsižvelgiant į gaires dėl preparato charakteristikų santraukos rengimo ir į QRD šabloną, keičiamas informacijos išdėstymas preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje ir pakuotės lapelio 4 skyriuje.

Taigi, CHMP laikosi nuomonės, kad pirmiau minėti probleminiai klausimai neturi poveikio naudos ir rizikos santykiui. Todėl trumpalaikiam simptominiam su ūminiais raumenų ir kaulų sistemos sutrikimais susijusių skausmingų raumenų spazmų gydymui skirtų preparatų, kurių sudėtyje yra metokarbamolio ir paracetamolio (380 mg/300 mg), naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti pirmiau aprašyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl preparatų, kurių sudėtyje yra metokarbamolio ir paracetamolio (380 mg/300 mg);
- CHMP apsvarstė visus turimus duomenis apie trumpalaikiam simptominiam su ūminiais raumenų ir kaulų sistemos sutrikimais susijusių skausmingų raumenų spazmų gydymui skirtus preparatus, kurių sudėtyje yra metokarbamolio ir paracetamolio (380 mg/300 mg);
- CHMP laikėsi nuomonės, kad, nepaisant trūkumų, turimi duomenys patvirtino pagal įregistruotą indikaciją vartojamų preparatų veiksmingumą ir kad nėra duomenų, kurie keltų rimtų abejonių dėl veiksmingumo;
- Be to, CHMP laikėsi nuomonės, kad abiejų atskirų vaistų su atitinkama viena veikliąja medžiaga saugumo charakteristikos gerai iširtos ir nenustatyta jokių naujų reikšmingų duomenų apie šį fiksuotų dozių derinį.

CHMP nuomonė

dėl šių priešasčių CHMP laikosi nuomonės, kad:

a) preparatų, kurių sudėtyje yra metokarbamolio ir paracetamolio (380 mg/300 mg), naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta; dėl šios priešasties komitetas rekomenduoja keisti preparatų, kurių sudėtyje yra metokarbamolio ir paracetamolio (380 mg/300 mg), registracijos pažymėjimų sąlygas;

b) 2019 m. gegužės 27 d. pranešime, kuriuo buvo pranešta apie šią procedūrą, iškelti klausimai neturi poveikio naudos ir rizikos santykiui, todėl nėra pagrindo neišduoti metokarbamolio ir paracetamolio (380 mg/300 mg) derinio registracijos pažymėjimo, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.