

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Vācijas valsts kompetentā iestāde (*National Competent Authority – NCA*) (*BfArM*) uzskata, ka nesenās publikācijas rada šaubas par metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg saturošo zāļu efektivitāti "ar akūtām balsta un kustību aparāta slimībām saistītu sāpīgu muskuļu spazmu īslaicīgā, simptomātiskā ārstēšanā" (*Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016; *Emrich*, 2015; *Luis-Miguel Gonzalez-Perez*, 2015; *Oliveras-Moreno*, 2008). Turklāt nav skaidrs, vai abu vielu kombinētas lietošanas gadījumā var būt gaidāma kāda mijiedarbība (*Bruce*, 1971; *Micromedex*, 2014).

Tāpēc *BfArM* 2019. gada 27. maijā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu uzsāka procedūru un pieprasīja Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*) izvērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi attiecībā uz metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg saturošu zāļu ieguvuma un riska līdzsvaru. *CHMP* tika prasīts sniegt atzinumu par attiecīgo reģistrācijas apliecību piešķiršanu, saglabāšanu, grozīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Metokarbamols ir centrālas iedarbības muskuļu relaksants. Tas nodrošina muskuļus atslābinošo iedarbību, nomācot polisinaptiskos refleksus muguras smadzenēs un zemgarozas centros. Paracetamols ir pretsāpju līdzeklis ar pretdrudža īpašībām. Domājams, ka tas paaugstina sāpju sliekšni, nomācot prostaglandīnu sintēzi, kad tas bloķē ciklooksigenāzes enzīmus (konkrēti COX-3) centrālajā nervu sistēmā un mazākā apmērā perifērajos audos. Pretdrudža iedarbība ir saistīta ar prostaglandīna E1 (PGE1) sintēzes nomākšanu hipotalāmā.

ES/EEZ fiksētas devas kombinētās (FDK) zāles, kas satur metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg, pirmoreiz tika reģistrētas Spānijā 1985. gadā ar nosaukumu *Robaxisal*, un tās paredzēts lietot "ar akūtām balsta un kustību aparāta slimībām saistītu sāpīgu muskuļu spazmu īslaicīgai, simptomātiskai ārstēšanai". Pieaugušajiem deva ir divas tabletes ik pēc četrām līdz sešām stundām (četras līdz sešas reizes dienā) atkarībā no simptomu smaguma pakāpes. Attiecīgi maksimālā metokarbamola/paracetamola dienas deva ir 4560 mg/3600 mg (12 tabletes).

CHMP izskatīja visus datus par metokarbamola/paracetamola efektivitāti un drošumu, kas bija pieejami no klīniskajiem pētījumiem, zinātniskajām publikācijām un pēcreģistrācijas perioda ziņojumiem.

Netika konstatēts neviens klīniskais pētījums, kurā būtu pārbaudīts metokarbamola/paracetamola kombinācijas efektivitātes pārākums salīdzinājumā ar atsevišķiem tās komponentiem monoterapijā. Taču ir dati par šo aktīvo vielu lietošanu ar akūtām balsta un kustību aparāta slimībām, īpaši ar sāpēm muguras lejasdaļā, saistītu sāpīgu muskuļu spazmu ārstēšanā. Zinātniskajā literatūrā ir minēti pierādījumi atsevišķu komponentu efektivitātei un pierādījumi to summārajai iedarbībai, lietojot fiksētas devas kombinācijā (FDK) ar attiecīgi muskuļu relaksantu vai pretsāpju līdzekli. Jānorāda, ka šajos pētījumos nav sniegta informācija par to, vai zāles var lietot kā "pirmās izvēles", "pievienojuma" vai "nomaigšanas" terapiju, kā tas pašlaik tiek prasīts vadlīnijās par FDK.

Jaunāki pētījumi par metokarbamola/paracetamola fiksētās devas kombinācijām nesniedz būtisku jaunu informāciju par metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg saturošas FDK efektivitāti, jo šo pētījumu plānojumi bija nepiemēroti.

Vecāki pētījumi pamatoja paracetamola efektivitāti muguras lejasdaļas sāpju ārstēšanā, bet jaunākos pētījumos tika iegūti pretrunīgi rezultāti. Šajos jaunākajos pētījumos tika konstatēti vairāki ierobežojumi, un *CHMP* secināja, ka šie pētījumi vai uz to rezultātiem balstītie pārskati nesniedz nozīmīgus jaunus datus, kas radītu nopietnas šaubas par paracetamola efektivitāti muguras lejasdaļas sāpju ārstēšanā.

Ņemot vērā citu metokarbamolu saturošu zāļu devas un klīniskajos pētījumos lietotās devas, *CHMP* secināja, ka nav nekādu norāžu par to, ka FDK ar metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg varētu būt pārāk mazas devas.

Jāsecina, ka, kaut gan tika konstatēti ierobežojumi pieejamajos datos, kas pamato metokarbamola/paracetamola 380 mg/300 mg efektivitāti ar akūtām balsta un kustību aparāta slimībām saistītu sāpīgu muskuļu spazmu īslaicīgā, simptomātiskā ārstēšanā, netika noskaidroti nekādi dati, kas sniegtu pietiekamus pierādījumus efektivitātes apšaubīšanai.

Netika novērota farmakokinētiska mijiedarbība starp paracetamolu un/vai metokarbamolu, un dati no pēcreģistrācijas perioda avotiem nenorāda uz augstāku hepatotoksicitātes risku, lietojot abas aktīvās vielas kombinācijā. Tāpēc un tā kā nav pieejami pietiekami dati par atsevišķo komponentu iespējamu mijiedarbību, nav nepieciešams veikt papildu farmakovigilances vai farmakodinamikas pētījumus ar zāļu kombināciju.

CHMP secināja, ka nav konstatēta nekāda nozīmīga jauna informācija par metokarbamola/paracetamola fiksētās devas kombinācijas vispārējo drošuma profilu. Tomēr tādas nevēlamās blakusparādības kā "sausā mute" un "caureja" tika uzskatītas par vismaz iespējami saistītām ar metokarbamola komponentu un attiecīgi tika pievienotas zāļu informācijai ar biežuma pakāpi "nav zināms". Turklāt zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts un lietošanas instrukcijas 4. punkts tika pārformatēti saskaņā ar pamatnostādnēm par zāļu aprakstiem un *QRD* veidni.

Kopumā *CHMP* uzskata, ka iepriekš minētie apsvērumi neietekmē ieguvuma un riska attiecību. Tāpēc metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg saturošām zālēm, kuras lieto ar akūtām balsta un kustību aparāta slimībām saistītu sāpīgu muskuļu spazmu īslaicīgai, simptomātiskai ārstēšanai, ieguvuma un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veiktas iepriekš aprakstītās izmaiņas zāļu informācijā.

***CHMP*atzinuma pamatojums**

tā kā:

- Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg saturošām zālēm.
- *CHMP* izskatīja visus pieejamos datus par metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg saturošām zālēm, kuras lieto ar akūtām balsta un kustību aparāta slimībām saistītu sāpīgu muskuļu spazmu īslaicīgai, simptomātiskai ārstēšanai.
- *CHMP* uzskatīja, ka, neskatoties uz ierobežojumiem, pieejamie dati sniedz pierādījumus par efektivitāti apstiprinātajā indikācijā un netika konstatēti nekādi pierādījumi, kas radītu nopietnas šaubas par efektivitāti.
- *CHMP* arī uzskatīja, ka abu atsevišķo komponentu drošuma profili ir labi raksturoti, un netika konstatēti nekādi nozīmīgi jauni pierādījumi par fiksētās devas kombināciju.

CHMP atzinums

Tāpēc CHMP uzskata, ka:

- a) metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veikti saskaņotie grozījumi zāļu informācijā. Tādēļ komiteja iesaka mainīt metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumus;
- b) apsvērumi, kas minēti paziņojumā, balstoties uz kuru 2019. gada 27. maijā tika uzsākta šī procedūra, neietekmē ieguvuma un riska attiecību un tāpēc neaizliedz izsniegt reģistrācijas apliecību pieteiktām metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg saturošām zālēm, ja tiek veikti saskaņotie grozījumi zāļu informācijā.