

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

De Duitse nationale bevoegde autoriteit (NBA) (BfArM) is van mening dat recente publicaties twijfel zaaien over de werkzaamheid van geneesmiddelen die methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg bevatten voor de *"kortdurende, symptomatische behandeling van pijnlijke spierspasmen bij acute spier- en skeletaandoeningen"* (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Bovendien is het onduidelijk of er enige interactie kan worden verwacht wanneer beide stoffen in combinatie worden toegediend (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

Op 27 mei 2019 heeft de BfArM daarom een verwijzing ingeleid op grond van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, en verzocht het CHMP om de impact van bovengenoemde zorgen op de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 bevatten, te beoordelen. Het CHMP moet zijn mening geven over de vraag of de relevante handelsvergunningen moeten worden verleend, gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Methocarbamol is een centraal werkende spierverslapper. Het produceert haar spierontspannend effect door de polysynaptische reflexen in het ruggenmerg en de subcorticale plaatsen af te remmen. Paracetamol is een analgeticum met antipyretische eigenschappen. Er wordt van aangenomen dat het de pijndrempel verhoogt door prostaglandinesynthese te remmen, door het blokkeren van cyclo-oxygenase-enzymen (met name COX-3) in het centrale zenuwstelsel en, in mindere mate, in perifere weefsels. De antipyretische actie houdt verband met de remming van prostaglandine E1 (PGE1), synthese in de hypothalamus.

In de EU/EER werd voor het eerst in 1985 in Spanje een vaste-dosiscombinatie (VDC) bevattende geneesmiddelen met methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg toegelaten onder de naam Robaxisal voor gebruik op de *"kortdurende, symptomatische behandeling van pijnlijke spierspasmen bij acute spier- en skeletaandoeningen"*. Bij volwassenen is de dosering elke 4-6 uur (vier tot zes keer per dag) 2 tabletten, afhankelijk van de ernst van de symptomen. Daarom is de maximale dagelijkse dosis methocarbamol/paracetamol 4560 mg/3600 mg (12 tabletten).

Het CHMP beoordeelde alle beschikbare gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van methocarbamol/paracetamol uit klinische proeven, uit de literatuur en uit verslagen na het in de handel brengen.

Er werd geen klinische proef vastgesteld waarbij de superioriteit in de werkzaamheid van een combinatie van methocarbamol/paracetamol boven de afzonderlijke verbindingen alleen werd vastgesteld. Er zijn echter gegevens over deze werkzame stoffen bij de behandeling van pijnlijke spierspasmen bij acute spier- en skeletaandoeningen, met name bij lage rugpijn. De literatuur bevat een aantal bewijzen van de werkzaamheid van de monocomponenten en een aantal bewijzen van het effect van de monocomponenten, wanneer deze in de VDC met respectievelijk een spierverslapper of een analgeticum worden toegediend. Deze studies bevatten geen informatie over de vraag of het product kan worden gebruikt als "eerstekeuze", "toevoeging" of "herbestemming" zoals momenteel vereist is in het richtsnoer voor VDC.

De recentere studies van vaste-dosiscombinaties van methocarbamol/paracetamol bevatten geen nieuwe relevante informatie over de werkzaamheid van de VDC met methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, aangezien de modellen onvoldoende waren.

Oudere studies ondersteunden de werkzaamheid van de component paracetamol bij minder rugpijn, terwijl in recentere studies tegenstrijdige resultaten zijn verkregen. In die recente studies werd een aantal beperkingen vastgesteld en geconcludeerd dat deze, of de evaluaties die op deze resultaten

steunen, geen significante nieuwe elementen bevatten die ernstige twijfel doen rijzen over de werkzaamheid van paracetamol bij lagere rugpijn.

Gezien de dosering van andere methocarbamol bevattende geneesmiddelen en de doses die in klinische onderzoeken werden gebruikt, concludeerde het CHMP dat er geen indicatie is dat de doses in de VDC met methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg mogelijk te laag zijn.

Hoewel er beperkingen zijn vastgesteld voor de beschikbare gegevens ter ondersteuning van de werkzaamheid van methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg op de kortdurende, symptomatische behandeling van pijnlijke spierspasmen bij acute spier- en skeletaandoeningen, zijn er geen gegevens gevonden die voldoende bewijs vormen voor de werkzaamheid.

Er is geen farmacokinetische interactie waargenomen voor paracetamol en/of methocarbamol en de gegevens uit bronnen na het in de handel brengen wijzen niet op een hoger risico op hepatotoxiciteit met het gebruik van beide werkzame stoffen in combinatie. Daarom, en aangezien voldoende gegevens over de mogelijke interacties voor de monocomponent beschikbaar zijn, is er geen behoefte aan aanvullende geneesmiddelenbewaking of farmacodynamische studies van de combinatie.

Het CHMP heeft geconcludeerd dat er geen nieuwe significante informatie is vastgesteld met betrekking tot het algemene veiligheidsprofiel van de vaste-dosiscombinatie methocarbamol/paracetamol. De bijwerkingen 'droge mond' en 'diarree' werden echter beschouwd als ten minste mogelijk gerelateerd aan de methocarbamolcomponent en worden als dusdanig aan de productinformatie toegevoegd met een frequentie die niet bekend is. Voorts worden rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken en rubriek 4 van de bijsluiter opnieuw ingedeeld overeenkomstig het richtsnoer van de samenvatting van de productkenmerken en de kwaliteitscontrole van documenten.

Concluderend is het CHMP van mening dat bovenstaande kwesties niet van invloed zijn op de baten-risicoverhouding. Daarom blijft de baten-risicoverhouding van producten met methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg voor gebruik bij de kortdurende, symptomatische behandeling van pijnlijke spierspasmen die verband houden met acute spier- en skeletaandoeningen, gunstig, mits de hierboven beschreven productinformatie wordt gewijzigd.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) heeft de procedure overeenkomstig artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg bevattende producten overwogen.
- Het CHMP beschouwde het geheel van de beschikbare gegevens voor methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg die producten bevatten voor gebruik bij de kortdurende, symptomatische behandeling van pijnlijke spierspasmen bij acute spier- en skeletaandoeningen.
- Het CHMP was van mening dat de beschikbare gegevens, ondanks de beperkingen, het bewijs van de werkzaamheid in de toegestane indicatie hebben geleverd en dat er geen aanwijzingen zijn gevonden die ernstige twijfels doen rijzen over de werkzaamheid.
- Het CHMP was voorts van mening dat het veiligheidsprofiel van beide monocomponenten goed gekarakteriseerd is en dat er geen nieuw significant bewijs is gevonden voor de combinatie van vaste doses.

Het advies van het CHMP

Het CHMP is daarom van mening dat:

- a. de baten-risicoverhouding van producten met methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg gunstig blijft onder voorbehoud van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie. Het Comité beveelt dan ook aan de voorwaarden van de handelsvergunningen voor producten die methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg bevatten te wijzigen.
- b. de in de kennisgeving van de onderhavige procedure van 27 mei 2019 opgeworpen vragen niet van invloed zijn op de baten-risicoverhouding, en dus niet uitsluiten dat een vergunning voor het in de handel brengen wordt verleend voor methocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, onderhavig aan de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie.