

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Właściwy organ krajowy w Niemczech (BfArM) uważa, że niedawno opublikowane prace podają w wątpliwość skuteczność produktów leczniczych zawierających metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg do stosowania w *krótkoterminowym, objawowym leczeniu bolesnych kurczów mięśni związanych z ostrymi zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego* (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Ponadto nie jest jasne, czy po podaniu obydwu substancji w skojarzeniu mogą występować jakiegokolwiek interakcje (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

W dniu 27 maja 2019 r. BfArM podjął zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE decyzję o przekazaniu sprawy i zwrócił się do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o ocenę wpływu powyższych wątpliwości na stosunek korzyści do ryzyka dotyczący produktów leczniczych zawierających metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg. CHMP ma więc zaopiniować, czy właściwe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać przyznane, utrzymane, zmienione, zawieszane albo cofnięte.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Metokarbamol jest lekiem zmniejszającym napięcie mięśniowe, działającym na poziomie ośrodkowego układu nerwowego. Efekt zwiotczający mięśnie powstaje w wyniku hamowania odruchów polisynaptycznych w rdzeniu kręgowym i ośrodkach podkorowych. Paracetamol jest lekiem przeciwbólowym o właściwościach przeciwgorączkowych. Uważa się, że podnosi on próg bólu przez zahamowanie syntezy prostaglandyny na skutek zablokowania enzymów z grupy cyklooksygenaz (zwłaszcza COX-3) w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i – w mniejszym stopniu – tkanek obwodowych. Jego działanie przeciwgorączkowe jest związane z hamowaniem syntezy prostaglandyny E1 (PGE1) w podwzgórzu.

W Unii Europejskiej/Europejskim Obszarze Gospodarczym produkty lecznicze w postaci preparatów złożonych o stałej dawce (FDC), zawierające metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, dopuszczono po raz pierwszy do obrotu w Hiszpanii w 1985 r. pod nazwą handlową Robaxisal z przeznaczeniem do stosowania w krótkoterminowym, objawowym leczeniu bolesnych kurczów mięśni związanych z ostrymi zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego. U osób dorosłych dawkowanie to 2 tabletki co 4–6 godzin (4–6 razy na dobę) w zależności od stopnia nasilenia objawów. W związku z tym maksymalna dobową dawką metokarbamolu/paracetamolu to 4560 mg/3600 mg (12 tabletek).

CHMP uwzględnił wszystkie dostępne dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metokarbamolu/paracetamolu z badań klinicznych, literatury i doniesień z okresu po wprowadzeniu do obrotu.

Nie stwierdzono, by prowadzone były testy kliniczne mające na celu wykazanie większej skuteczności skojarzenia metokarbamolu/paracetamolu w porównaniu z pojedynczymi związkami stosowanymi samodzielnie. Dostępne są jednak dane dotyczące stosowania tych substancji czynnych w leczeniu bolesnych kurczów mięśni w przebiegu ostrych zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego, a zwłaszcza w leczeniu bólu dolnej części pleców. Opisy literaturowe dostarczają pewnych dowodów na skuteczność związków w monoterapii, a także na ich addytywny efekt podawania w postaci FDC zawierającego odpowiednio lek zwiotczający mięśnie lub lek przeciwbólowy. Należy jednak zauważyć, że badania te nie są źródłem informacji o tym, czy produkt może być stosowany jako lek pierwszego rzutu, lek dodatkowy lub lek rozważany podczas zmiany leczenia, co jest obecnie wymagane w wytycznych dla FDC.

Bardziej aktualne badania skojarzeń stałych dawek metokarbamolu/paracetamolu nie dostarczają nowych, istotnych informacji na temat FDC zawierającego metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, ponieważ ich metodyka była nieodpowiednia.

Dane ze starszych badań potwierdzały skuteczność paracetamolu jako składnika w przypadku bólu dolnej części pleców. W nowszych badaniach uzyskano jednak sprzeczne wyniki — stwierdzono występowanie licznych ograniczeń, a CHMP doszedł do wniosku, że zarówno te badania, jak i prace przeglądowe na podstawie ich wyników nie stanowiły źródła nowych doniesień, budząc znaczne wątpliwości co do skuteczności paracetamolu w przypadku bólu dolnej części pleców.

Uwzględniając dawkowanie innych produktów leczniczych zawierających metokarbamol i dawki stosowane w badaniach klinicznych, CHMP stwierdził, że nie istnieją przesłanki wskazujące na zbyt małe dawki w FDC zawierającym metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg.

Podsumowując, choć stwierdzono ograniczenia dostępnych danych popierających skuteczność metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg w krótkoterminowym, objawowym leczeniu bolesnych kurczów mięśni związanych z ostrymi zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego, nie stwierdzono istnienia danych, które stanowiłyby wystarczające dowody kwestionujące skuteczność.

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych paracetamolu lub metokarbamolu, a dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu nie sugerują zwiększonego ryzyka działania hepatotoksycznego na skutek stosowania skojarzenia obydwu substancji czynnych. Dlatego też, uwzględniając dostępność wystarczających danych na temat możliwych interakcji poszczególnych składników stosowanych w monoterapii, nie jest konieczne prowadzenie dodatkowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ani badań farmakodynamiki skojarzenia.

CHMP stwierdził, że nie występują nowe, istotne informacje dotyczące ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania FDC zawierającego metokarbamol/paracetamol. Jednak działania niepożądane, takie jak suchość w ustach i biegunka, uznano za co najmniej możliwie związane z metokarbamolem jako składnikiem i jako takie dodano do druków informacyjnych z częstością występowania sklasyfikowaną jako nieznaną. Ponadto zmieniono formatowanie sekcji 4.8 ChPL i sekcji 4 ulotki dla pacjenta w sposób zgodny z wytycznymi ChPL i szablonem QRD.

Podsumowując, CHMP stwierdza, że powyższe wątpliwości nie mają wpływu na stosunek korzyści do ryzyka. Dlatego stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów zawierających metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg do stosowania w krótkoterminowym, objawowym leczeniu bolesnych kurczów mięśni związanych z ostrymi zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego pozostaje dodatni pod warunkiem wprowadzenia przytoczonych powyżej zmian do druków informacyjnych.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP rozważył procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w odniesieniu do produktów zawierających metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg.
- CHMP uwzględnił wszystkie dostępne dane na temat produktów zawierających metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, przeznaczonych do stosowania w krótkoterminowym, objawowym leczeniu bolesnych kurczów mięśni związanych z ostrymi zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego.
- CHMP stwierdził, że pomimo ograniczeń dostępne dane dostarczyły dowodów na skuteczność działania w zarejestrowanym wskazaniu i nie zawierały dowodów budzących poważne wątpliwości co do skuteczności.
- CHMP stwierdził ponadto, że profil bezpieczeństwa stosowania obydwu składników w monoterapii jest dobrze scharakteryzowany, a w przypadku skojarzenia stałych dawek nie stwierdzono występowania nowych, istotnych dowodów.

Opinia CHMP

W związku z powyższym CHMP uznaje, że:

- a) stosunek korzyści do ryzyka produktów zawierających metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg pozostaje dodatni pod warunkiem wprowadzenia ustalonych zmian do druków informacyjnych. W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg;
- b) wątpliwości zgłoszone w powiadomieniu z dnia 27 maja 2019 r., będącym podstawą do wszczęcia procedury, nie wpływają na stosunek korzyści do ryzyka, a więc nie wykluczają możliwości przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wnioskowanego skojarzenia metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg pod warunkiem wprowadzenia ustalonych zmian do druków informacyjnych.