

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

A Autoridade Nacional Competente (ANC) da Alemanha (BfArM) entende que algumas publicações recentes lançam dúvidas sobre a eficácia dos medicamentos que contêm 380 mg/300 mg de metocarbamol/paracetamol no «*tratamento sintomático a curto prazo de espasmos musculares dolorosos associados a doenças musculoesqueléticas agudas*» (Base de Dados Cochrane de Análises Sistemáticas, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Além disso, não é claro se é previsível ocorrer alguma interação quando ambas as substâncias são administradas em associação (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

A 27 de maio de 2019, o BfArM desencadeou, por conseguinte, uma consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, tendo solicitado ao CHMP que avaliasse o impacto das preocupações acima referidas quanto à relação risco-benefício dos medicamentos que contêm 380 mg/300 mg de metocarbamol/paracetamol. O CHMP deve emitir o seu parecer sobre a necessidade de conceder, manter, alterar, suspender ou revogar as autorizações de introdução no mercado relevantes.

Resumo geral da avaliação científica

O metocarbamol é um relaxante muscular de ação central. Produz o seu efeito relaxante muscular inibindo os reflexos polissinápticos na medula espinal e nos centros subcorticais. O paracetamol é um analgésico com propriedades antipiréticas. Pensa-se que aumenta o limiar da dor inibindo a síntese das prostaglandinas, através do bloqueio das enzimas ciclooxigenases (especificamente COX- 3) no sistema nervoso central e, em menor grau, nos tecidos periféricos. A sua ação antipirética está relacionada com a inibição da síntese de Prostaglandina E1 (PGE1) no hipotálamo.

Na UE/EEE, foi autorizado pela primeira vez em 1985, em Espanha, sob a denominação Robaxisal, um medicamento de associação de dose fixa (ADF) contendo 380 mg de metocarbamol e 300 mg de paracetamol, para utilização no «tratamento sintomático, a curto prazo, de espasmos musculares dolorosos associados a doenças musculoesqueléticas agudas». Nos adultos, a posologia é de 2 comprimidos a cada 4-6 horas (quatro a seis vezes por dia), em função da gravidade dos sintomas. Assim, a dose diária máxima de metocarbamol/paracetamol é de 4560 mg/3600 mg (12 comprimidos).

O CHMP analisou todos os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança do metocarbamol/paracetamol, provenientes de ensaios clínicos, da literatura e de relatórios de pós-comercialização.

Não foram identificados ensaios clínicos que demonstrem haver maior eficácia com uma combinação de metocarbamol/paracetamol em relação à utilização de um dos compostos isolado. No entanto, existem dados sobre estas substâncias ativas no tratamento de espasmos musculares dolorosos em doenças musculoesqueléticas agudas, particularmente para a dor lombar. Efetivamente, a literatura fornece evidências sobre a eficácia dos monocomponentes e algumas evidências sobre o seu efeito aditivo quando administrados em ADF com, respetivamente, um relaxante muscular ou um analgésico. Importa notar que estes estudos não fornecem informações sobre se o produto pode ser utilizado como tratamento de «primeira linha», «adjuvante» ou «alternativo», como é atualmente exigido nas orientações relativas às ADF.

Os estudos mais recentes sobre associações de dose fixa de metocarbamol/paracetamol não trazem novas informações relevantes sobre a eficácia da ADF que contém 380 mg/300 mg de metocarbamol/paracetamol, uma vez que não foram adequadamente concebidos para esse efeito.

Os estudos mais antigos sustentaram a eficácia do componente paracetamol na dor lombar, enquanto em estudos mais recentes foram obtidos resultados contraditórios. Foram identificadas várias limitações nestes estudos mais recentes e o CHMP concluiu que os mesmos, ou as análises baseadas

nos seus resultados, não trouxeram novos elementos significativos que levantassem sérias dúvidas sobre a eficácia do paracetamol na dor lombar.

Tendo em conta a posologia de outros medicamentos que contêm metocarbamol e as doses utilizadas em ensaios clínicos, o CHMP concluiu que não existe indicação de que as doses utilizadas na ADF com 380 mg/300 mg de metocarbamol/paracetamol possam ser demasiado baixas.

Em conclusão, embora tenham sido identificadas limitações relativamente aos dados disponíveis que sustentam a eficácia dos medicamentos contendo 380 mg/300 mg de metocarbamol/paracetamol no tratamento sintomático, a curto prazo, de espasmos musculares dolorosos associados a doenças musculoesqueléticas agudas, não foram identificados dados que constituam evidência suficiente para questionar a eficácia.

Não foi observada nenhuma interação farmacocinética do paracetamol e/ou do metocarbamol e os dados de fontes pós-comercialização não sugerem um maior risco de hepatotoxicidade com a utilização de ambas as substâncias ativas em associação. Assim, e uma vez que existem dados suficientes sobre as possíveis interações para o monocomponente, não é necessário efetuar estudos adicionais de farmacovigilância ou farmacodinâmica para a associação.

O CHMP concluiu que não foram identificadas novas informações significativas no que se refere ao perfil de segurança global da associação de dose fixa de metocarbamol/paracetamol. No entanto, as reações adversas de «boca seca» e «diarreia» foram consideradas como estando, no mínimo, possivelmente relacionadas com o componente metocarbamol e, como tal, foram adicionadas à informação do medicamento com uma frequência desconhecida. Além disso, a secção 4.8 do RCM e a secção 4 do folheto informativo estão a ser reformuladas de acordo com a norma orientadora do RCM e o modelo QRD.

Em conclusão, o CHMP considera que as questões acima referidas não afetam a relação risco-benefício. Por conseguinte, a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm 380 mg/300 mg de metocarbamol/paracetamol destinados ao tratamento sintomático, a curto prazo, de espasmos musculares dolorosos associados a doenças musculoesqueléticas agudas permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento descritas anteriormente.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) teve em conta o procedimento previsto no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos que contêm 380 mg/300 mg de metocarbamol/paracetamol;
- O CHMP considerou todos os dados disponíveis para os medicamentos que contêm 380 mg/300 mg de metocarbamol/paracetamol, para utilização no tratamento sintomático, a curto prazo, de espasmos musculares dolorosos associados a doenças musculoesqueléticas agudas;
- O CHMP considerou que, apesar das limitações, os dados disponíveis forneceram evidências de eficácia na indicação autorizada e que não foram identificadas provas que levantassem sérias dúvidas quanto à eficácia;
- O CHMP considerou ainda que o perfil de segurança de ambos os monocomponentes está bem caracterizado, não tendo sido identificadas novas evidências significativas para a associação de dose fixa.

Parecer do CHMP

Consequentemente, o CHMP considera que:

- a) A relação risco-benefício dos medicamentos que contêm 380 mg/300 mg de metocarbamol/paracetamol permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação sobre o medicamento. Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm 380 mg/300 mg de metocarbamol/paracetamol;
- b) As questões levantadas na notificação que desencadeia o presente procedimento, de 27 de maio de 2019, não afetam a relação risco-benefício e, por conseguinte, não impedem a concessão de uma autorização de introdução no mercado para o medicamento que contém 380 mg/300 mg de metocarbamol/paracetamol objeto do pedido de autorização, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.