

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Autoritatea națională competentă (ANC) din Germania (BfArM) consideră că unele publicații recente aruncă o umbră de îndoială asupra eficacității medicamentelor care conțin metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg în „*tratamentul simptomatic, de scurtă durată al spasmelor musculare dureroase asociate tulburărilor musculo-scheletice acute*” (baza de date Cochrane a recenziilor sistematice, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). În plus, nu este clar dacă se poate aștepta vreo interacțiune atunci când cele două substanțe se administrează în combinație (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

Prin urmare, la 27 mai 2019 BfArM a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, solicitând ca CHMP să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, precum și să emită un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie acordate, menținute, modificate, suspendate sau revocate.

Rezumat general al evaluării științifice

Metocarbamolul este un relaxant muscular cu acțiune la nivel central. Efectul său miorelaxant se produce prin inhibarea reflexelor polisinaptice de la nivelul centrilor medulari și subcorticali. Paracetamolul este un analgezic cu proprietăți antipiretice. Se presupune că acesta crește pragul de durere inhibând sinteza prostaglandinelor prin blocarea enzimelor numite ciclooxygenaze (în mod specific a COX-3) la nivelul sistemului nervos central și, într-o măsură mai mică, la nivelul țesuturilor periferice. Acțiunea sa antipiretică este legată de inhibarea prostaglandinei E1 (PGE1), sintetizată în hipotalamus.

În UE/SEE, primul medicament cu combinație în doză fixă (CDF) de metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg a fost autorizat în Spania în 1985, sub denumirea de Robaxisal, fiind destinat utilizării în „*tratamentul simptomatic, de scurtă durată al spasmelor musculare dureroase asociate tulburărilor musculo-scheletice acute*”. La adulți, doza este de 2 comprimate la 4-6 ore (de patru până la șase ori pe zi), în funcție de severitatea simptomelor. Prin urmare, doza zilnică maximă este de 4 560 mg/3 600 mg metocarbamol/paracetamol (12 comprimate).

CHMP a analizat toate datele disponibile privind eficacitatea și siguranța combinației metocarbamol/paracetamol din studiile clinice, din literatura de specialitate și din raportările ulterioare punerii pe piață.

Nu au fost identificate studii clinice care să testeze dacă eficacitatea combinației metocarbamol/paracetamol este superioară eficacității compuşilor individuali. Există însă date privind aceste substanțe active în tratamentul spasmelor musculare dureroase în tulburările musculo-scheletice acute, în special pentru durerea lombară. În acest sens, literatura de specialitate oferă o serie de dovezi privind eficacitatea monocomponentelor, precum și o serie de dovezi privind efectul lor aditiv atunci când se administrează în CDF împreună cu un relaxant muscular sau cu un analgezic. Trebuie precizat că aceste studii nu oferă informații privind posibilitatea utilizării medicamentului ca tratament „de primă linie”, „adjuvant” sau „de substituție”, astfel cum se prevede în prezent în ghidul pentru CDF.

Studiile mai recente privind combinațiile în doze fixe de metocarbamol/paracetamol nu aduc informații noi relevante privind eficacitatea CDF metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, întrucât nu au fost concepute adecvat.

Studiile mai vechi sprijineau eficacitatea componentului paracetamol în durerea lombară, în timp ce studiile mai recente au obținut rezultate contradictorii. În aceste studii mai recente au fost identificate o serie de limitări, iar CHMP a concluzionat că acestea (sau evaluările care se bazează pe rezultatele lor)

nu aduc elemente noi semnificative care să ridice motive de îndoială serioase cu privire la eficacitatea paracetamolului în durerea lombară.

Analizând modul de dozare al altor medicamente care conțin metocarbamol și dozele utilizate în studiile clinice, CHMP a concluzionat că nu există indicii că dozele din CDF metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg ar putea fi prea mici.

În concluzie, deși au fost identificate limitări în datele disponibile care sprijină eficacitatea combinației metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg în tratamentul simptomatic, de scurtă durată al spasmelor musculare dureroase asociate tulburărilor musculo-scheletice acute, nu au fost identificate date care să constituie dovezi suficiente pentru a pune sub semnul întrebării eficacitatea.

Nu a fost observată nicio interacțiune farmacocinetică pentru paracetamol și/sau metocarbamol, iar datele din surse ulterioare punerii pe piață nu sugerează un risc mai crescut de apariție a hepatotoxicității în asociere cu utilizarea celor două substanțe active în combinație. Din acest motiv și deoarece sunt disponibile suficiente date privind interacțiunile posibile ale monocomponentelor, nu sunt necesare studii suplimentare de farmacovigilență sau farmacodinamice pentru combinație.

CHMP a concluzionat că nu au fost identificate informații noi semnificative privind profilul de siguranță general al combinației metocarbamol/paracetamol în doză fixă. Cu toate acestea, reacțiile adverse „uscăciune a gurii” și „diaree” au fost considerate ca fiind cel puțin posibil asociate cu componentul metocarbamol și, ca atare, urmează să fie adăugate la informațiile referitoare la medicament, cu frecvență „necunoscută”. În plus, punctul 4.8 din RCP și punctul 4 din prospect se reformulează în conformitate cu ghidul privind RCP și cu modelul RCD.

În concluzie, CHMP consideră că aspectele de mai sus nu afectează raportul beneficiu-risc. Prin urmare, raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg destinate utilizării în tratamentul simptomatic, de scurtă durată al spasmelor musculare dureroase asociate tulburărilor musculo-scheletice acute rămâne favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament conform celor descrise mai sus.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât,

- Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg.
- CHMP a analizat ansamblul datelor disponibile pentru medicamentele care conțin metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg destinate utilizării în tratamentul simptomatic, de scurtă durată al spasmelor musculare dureroase asociate tulburărilor musculo-scheletice acute.
- CHMP a considerat că, în pofida limitărilor, datele disponibile oferă dovezi privind eficacitatea în indicația autorizată și că nu au fost identificate dovezi care să ridice motive de îndoială serioase cu privire la eficacitate.
- De asemenea, CHMP a considerat că profilul de siguranță al celor două monocomponente este bine caracterizat și că nu au fost identificate dovezi noi semnificative pentru combinația în doză fixă.

Avizul CHMP

În consecință, CHMP consideră că:

- a. raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite la informațiile referitoare la medicament. În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg;
- b. aspectele semnalate în notificarea care a declanșat prezenta procedură la data de 27 mai 2019 nu afectează raportul beneficiu-risc și, prin urmare, nu împiedică acordarea unei autorizații de punere pe piață pentru cererea de autorizare a combinației metocarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, sub rezerva modificărilor convenite la informațiile referitoare la medicament.