

**Príloha II**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

Príslušný nemecký vnútroštatný orgán (BfArM) zastáva názor, že najnovšie publikácie spochybňujú účinnosť liekov s obsahom metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg pri „krátkodobej, symptomatickej liečbe bolestivých svalových kŕčov súvisiacich s akútnymi muskuloskeletálnymi poruchami“ (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Navyše nie je jasné, či je možné očakávať interakciu, ak sa obidve látky podávajú v kombinácii (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

Orgán BfArM preto 27. mája 2019 začal postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadal výbor CHMP, aby posúdil vplyv uvedených obáv na vyváženosť prínosu a rizika liekov obsahujúcich metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg. Výbor CHMP by mal vydať stanovisko, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh udeliť, zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Metokarbamol je centrálné pôsobiaci svalový relaxant. Vyvoláva svalovo-relaxačný účinok inhibíciou polysynaptických reflexov v mieche a subkortikálnych centrách. Paracetamol je analgetikum s antipyretickým účinkom. Predpokladá sa, že zvyšuje prah bolesti inhibíciou syntézy prostaglandínov prostredníctvom blokovania enzýmov cyklooxygenázy (konkrétne COX-3) v centrálnej nervovej sústave a v menšom rozsahu v periférnych tkanivách. Jeho antipyretický účinok súvisí s inhibíciou syntézy prostaglandínov E1 (PGE1) v hypotalame.

V EÚ/EHP boli lieky s fixnou kombináciou dávok obsahujúce metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg prvýkrát povolené v Španielsku v roku 1985 pod názvom Robaxisal na použitie pri „krátkodobej, symptomatickej liečbe bolestivých svalových kŕčov súvisiacich s akútnymi muskuloskeletálnymi poruchami“. U dospelých je dávkovanie 2 tablety každých 4 až 6 hodín (štyri až šesťkrát denne) v závislosti od závažnosti príznakov. Maximálna denná dávka metokarbamolu/paracetamolu je preto 4 560 mg/3 600 mg (12 tabliet).

Výbor CHMP zvážil všetky dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti metokarbamolu/paracetamolu z klinických skúšaní, literatúry a správ po uvedení na trh.

Nebolo zistené žiadne klinické skúšanie prevahy v účinnosti kombinácie metokarbamolu/paracetamolu nad samotnými jednotlivými zložkami. Existujú však údaje o týchto liečivách pri liečbe bolestivých svalových kŕčov pri akútnych muskuloskeletálnych poruchách, najmä v prípade bolesti v krížoch. Literatúra v skutočnosti poskytuje niekoľko dôkazov o účinnosti jednotlivých zložiek a niekoľko dôkazov o ich pridanom účinku, keď sú podávané vo fixnej kombinácii dávok so svalovým relaxantom alebo analgetikom. Treba však poznamenať, že tieto štúdie neposkytujú informácie, či sa liek môže použiť ako liek „prvej línie“, „prídavný“ alebo „zamenený“, ako v súčasnosti vyžadujú usmernenia pre fixnú kombináciu dávok.

Najnovšie štúdie o fixných kombináciách dávok metokarbamolu/paracetamolu neprinášajú nové relevantné informácie o účinnosti fixnej kombinácie dávok obsahujúcej metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, keďže návrhy týchto štúdií neboli dostatočné.

Staršie štúdie podporovali účinnosť paracetamolovej zložky pri bolesti v krížoch, pričom novšie štúdie priniesli protichodné výsledky. V týchto posledných štúdiách bolo zistených niekoľko obmedzení a výbor CHMP dospel k záveru, že tieto výsledky alebo revízie, ktoré vychádzajú z týchto výsledkov, nepriniesli významné nové prvky, ktoré zvyšujú pochybnosti o účinnosti paracetamolu pri bolesti v krížoch.

Vzhľadom na dávkovanie iných liekov obsahujúcich metokarbamol a na dávky použité v klinických skúšaníach dospel výbor CHMP k záveru, že neexistuje žiadny náznak, že dávky vo fixnej kombinácii dávok s metokarbamolom/paracetamolom 380 mg/300 mg by mohli byť príliš nízke.

Na záver, zatiaľ čo boli zistené obmedzenia údajov dostupných na podporu účinnosti metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg pri krátkodobej, symptomatickej liečbe bolestivých svalových kŕčov súvisiacich s akútnymi muskuloskeletálnymi poruchami, neboli zistené žiadne údaje predstavujúce dostatočný dôkaz na spochybnenie účinnosti.

V prípade paracetamolu a/alebo metokarbamolu nebola zistená žiadna farmakokinetická interakcia a údaje zo zdrojov po uvedení na trh nepredpokladajú vyššie riziko hepatotoxicity pri použití oboch liečiv v kombinácii. Z tohto dôvodu a vzhľadom na to, že sú dostupné dostatočné údaje o možných interakciách v prípade jednej zložky, nie sú nutné žiadne ďalšie štúdie v oblasti farmakovigilancie a farmakodynamiky danej kombinácie.

Výbor CHMP dospel k záveru, že neboli zistené žiadne nové významné informácie vzhľadom na celkový bezpečnostný profil fixnej kombinácie dávok metokarbamolu/paracetamolu. Nežiaduce reakcie „sucho v ústach“ a „hnačka“ sa však považovali za minimálne možné v súvislosti so zložkou metokarbamolu a ako také sú doplnené do informácií o lieku pre používateľov, s neznámou frekvenciou. Navyše, odsek 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku (SmPC) a odsek 4 písomnej informácie pre používateľov sú prepracované v súlade s usmerneniami k SmPC a šablónou QRD.

Na záver sa výbor CHMP domnieva, že uvedené skutočnosti nemajú vplyv na vyváženosť prínosu a rizika. Z tohto dôvodu je vyváženosť prínosu a rizika liekov obsahujúcich metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg na použitie pri krátkodobej, symptomatickej liečbe bolestivých svalových kŕčov súvisiacich s akútnymi muskuloskeletálnymi poruchami stále priaznivý pod podmienkou zmien v písomnej informácii pre používateľov, ako je uvedené vyššie.

#### **Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP**

Kedže

- Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg.
- Výbor CHMP zvažil všetky údaje dostupné pre lieky obsahujúce metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg na použitie pri krátkodobej, symptomatickej liečbe bolestivých svalových kŕčov súvisiacich s akútnymi muskuloskeletálnymi poruchami.
- Výbor CHMP usúdil, že napriek obmedzeniam dostupné údaje poskytli dôkaz o účinnosti pri povolenej indikácii a že nebol zistený dôkaz vyvolávajúci vážne pochybnosti o účinnosti.
- Výbor CHMP ďalej usúdil, že bezpečnostný profil oboch jednotlivých zložiek je dobre charakterizovaný a nebol zistený žiadny nový závažný dôkaz pre fixnú kombináciu dávok.

#### **Stanovisko výboru CHMP**

V dôsledku toho sa výbor CHMP domnieva, že:

a. vyváženosť prínosu a rizika liekov obsahujúcich metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg je stále priaznivý pod podmienkou dohodnutých zmien v písomnej informácii pre používateľov. Výbor preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg.

b. otázky vyvolané v oznámení vedúcom k tomuto postupu z 27. mája 2019 nemajú vplyv na vyváženosť prínosu a rizika, a preto nebránia udeleniu povolenia na uvedenie metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg na trh pod podmienkou dohodnutých zmien v písomnej informácii pre používateľov.