

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Nemški pristojni nacionalni organ (BfArM) meni, da nedavne objave vzbujajo dvom o učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg pri „*kratkotrajnem simptomatskem zdravljenju bolečih mišičnih krčev, povezanih z akutnimi kostno-mišičnimi obolenji*“ (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; Emrich, 2015; Luis-Miguel Gonzalez-Perez, 2015; Oliveras-Moreno, 2008). Poleg tega ni jasno, ali je pri dajanju kombinacije obeh učinkovin mogoče pričakovati medsebojno delovanje (Bruce, 1971; Micromedex, 2014).

Zato je agencija BfArM 27. maja 2019 sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor CHMP zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg. Odbor CHMP naj izda mnenje o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom izdati, ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Metokarbamol je mišični relaksant z delovanjem na osrednje živčevje. Relaksacijski učinek na mišice povzroči z zaviranjem polisinaptičnih refleksov v hrbtenjači in subkortikalnih centrih. Paracetamol je analgetik z antipiretičnimi lastnostmi. Z zaviranjem sinteze prostaglandinov, in sicer z zaviranjem encimov ciklooksigenaz (zlasti COX-3) v osrednjem živčevju in v manjšem obsegu v perifernih tkivih, naj bi zvišal prag bolečine. Njegovo antipiretično delovanje je povezano z zaviranjem sinteze prostaglandina E1 (PGE1) v hipotalamusu.

V EU/EGP so bila zdravila s fiksno kombinacijo metokarbamola/paracetamola 380 mg/300 mg prvič odobrena v Španiji leta 1985 pod imenom Robaxisal za „*kratkotrajno simptomatsko zdravljenje bolečih mišičnih krčev, povezanih z akutnimi kostno-mišičnimi obolenji*“. Pri odraslih je odmerjanje 2 tableti vsakih 4–6 ur (štiri- do šestkrat na dan), odvisno od resnosti simptomov. Največji dnevni odmerek metokarbamola/paracetamola je torej 4 560 mg/3 600 mg (12 tablet).

Odbor CHMP je ocenil vse razpoložljive podatke o učinkovitosti in varnosti metokarbamola/paracetamola iz kliničnih preskušanj, literature in poročil v obdobju trženja.

Ugotovili niso nobenega kliničnega preskušanja, v katerem bi preskušali večjo učinkovitost kombinacije metokarbamola/paracetamola v primerjavi s posameznima učinkovinama. Obstajajo pa podatki o teh učinkovinah pri zdravljenju bolečih mišičnih krčev pri akutnih kostno-mišičnih obolenjih, zlasti pri bolečinah v križu. Dejansko iz literature izhaja nekaj dokazov o učinkovitosti posameznih sestavin in nekaj dokazov o njunem aditivnem učinku, kadar se dajeta v fiksni kombinaciji z mišičnim relaksantom oziroma analgetikom. Treba je opozoriti, da te študije ne navajajo informacij glede tega, ali se zdravilo lahko uporablja kot prva izbira, kot dodatek ali zamenjava, kot trenutno zahtevajo smernice za fiksne kombinacije.

Novejše študije s fiksnimi kombinacijami metokarbamola/paracetamola ne prinašajo novih pomembnih informacij o učinkovitosti fiksnih kombinacij, ki vsebujejo metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, saj so bile njihove zasnove neustrezne.

Starejše študije so podpirale učinkovitost sestavine paracetamola pri bolečinah v križu, rezultati iz novejših študij pa so si bili nasprotujoči. V teh novejših študijah so opazili več omejitev, zato je odbor CHMP zaključil, da te študije oziroma pregledi, ki temeljijo na njihovih rezultatih, ne prinašajo pomembnih novih elementov, ki bi vzbujali resen dvom o učinkovitosti paracetamola pri bolečinah v križu.

Glede na način odmerjanja drugih zdravil, ki vsebujejo metokarbamol, in uporabljene odmerke v kliničnih preskušanjih je odbor CHMP zaključil, da ne kaže, da bi bila odmerka v fiksnih kombinacijah zdravil z metokarbamolom/paracetamolom 380 mg/300 mg premajhna.

Zaključili so, da so sicer ugotovili omejitve glede razpoložljivih podatkov v podporo učinkovitosti metokarbamolu/paracetamolu 380 mg/300 mg pri kratkotrajnem simptomatskem zdravljenju bolečih mišičnih krčev, povezanih z akutnimi kostno-mišičnimi obolenji, vendar niso našli podatkov, ki bi zadostno dokazali vprašljivost učinkovitosti.

Pri paracetamolu in/ali metokarbamolu niso opazili farmakokinetičnih interakcij, podatki iz virov v obdobju trženja pa ne kažejo na povečano tveganje za hepatotoksičnost ob uporabi kombinacije obeh učinkovin. Ker je zato za posamezni učinkovini na voljo dovolj podatkov o morebitnem medsebojnem delovanju, za kombinacijo učinkovin ni treba opraviti dodatnih farmakovigilancijskih ali farmakodinamičnih študij.

Odbor CHMP je zaključil, da ni bilo ugotovljenih nobenih novih pomembnih informacij glede celokupnega varnostnega profila fiksne kombinacije metokarbamola/paracetamola. Ocenili pa so, da bi lahko mogoče bila neželena učinka „suha usta“ in „driska“ povezana s sestavino metokarbamol, zato sta bila dodana v informacije o zdravilu z neznano pogostnostjo. Nadalje se poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila in poglavje 4 navodila za uporabo preoblikujeta v skladu s smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila in predlogo za pregled kakovosti dokumentov.

Nenazadnje je odbor CHMP presodil, da zgornja vprašanja ne vplivajo na razmerje med koristmi in tveganji. Zato razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo metokarbamola/paracetamol 380 mg/300 mg, za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje bolečih mišičnih krčev, povezanih z akutnimi kostno-mišičnimi obolenji, ostaja ugodno, če se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Razlogi za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg;
- odbor CHMP je ocenil vse podatke, ki so na voljo za zdravila, ki vsebujejo metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, za uporabo pri kratkotrajnem simptomatskem zdravljenju bolečih mišičnih krčev, povezanih z akutnimi kostno-mišičnimi obolenji;
- odbor CHMP je presodil, da kljub omejitvam razpoložljivi podatki zagotavljajo dovolj dokazov o učinkovitosti pri odobreni indikaciji in da ni bilo ugotovljenih nobenih dokazov, ki bi učinkovitost postavili pod vprašaj;
- odbor CHMP je nadalje presodil, da je varnostni profil obeh samostojnih sestavin dobro opredeljen in da za fiksno kombinacijo ni bilo ugotovljenih nobenih novih pomembnih dokazov.

Mnenje odbora CHMP

Odbor CHMP posledično meni, da

- a. razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, ostaja ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu. Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg;
- b. vprašanja, izpostavljena v obvestilu o sprožitvi trenutnega postopka z dne 27. maja 2019, ne vplivajo na razmerje med koristmi in tveganji in zato ne izključujejo izdaje dovoljenja za promet z zdravilom metokarbamol/paracetamol 380 mg/300 mg, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.