

Anexo I

Lista de medicamentos autorizados a nivel nacional

Estado membro UE / EEE	Requerente	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI + dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	DiaMed Beratungsgesellschaft für pharmazeutische Unternehmen mbH		Metocarbamol / Paracetamol 380 mg / 300 mg	Metocarbamol 380 mg, Paracetamol 300 mg	comprimido	Via oral
Espanha		Faes Farma, S.A.	Robaxisal Compuesto	Metocarbamol 380 mg, Paracetamol 300 mg	comprimido	Via oral
Reino Unido	DiaMed Beratungsgesellschaft für pharmazeutische Unternehmen mbH		Metocarbamol / Paracetamol 380 mg / 300 mg	Metocarbamol 380 mg, Paracetamol 300 mg	comprimido	Via oral

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.

Anexo III

Alterações às secções relevantes da Informação do Medicamento

Nota:

Essas alterações às secções relevantes da Informação do medicamento são o resultado do procedimento de arbitragem.

A informação do medicamento pode ser atualizada subsequentemente pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de Referência, conforme apropriado, de acordo com os procedimentos descritos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva n.º 2001/83/CE.

Alterações às secções relevantes da Informação do Medicamento

A informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou eliminação do texto, conforme apropriado) de modo a refletir a redação acordada, tal como abaixo descrita.

A. Resumo das Características do Medicamento

[...]

4.8 Efeitos indesejáveis

[...]

[As informações nesta seção devem ser substituídas pela seguinte, antes das informações sobre a notificação de suspeitas de reações adversas]

Resumo do perfil de segurança

Não foram relatados eventos adversos graves nos estudos clínicos com a combinação de paracetamol e metocarbamol publicada na literatura.

A reação adversa mais frequentemente relatada após a utilização de metocarbamol é dor de cabeça. As reações adversas mais frequentemente relatadas durante a utilização de paracetamol são hepatotoxicidade, toxicidade renal, doenças do sangue, hipoglicemia e dermatite alérgica.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas observadas com a combinação de paracetamol e metocarbamol estão representadas na tabela abaixo. As reações adversas são listados pela classe de órgãos do sistema MedDRA (SOC) e frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência		
	Raros ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$)	Muito raros ($< 1/10,000$)	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia ^b , agranulocitose ^b , leucopenia ^b , neutropenia ^b , pancitopenia ^b , anemias hemolíticas ^b	Leucopenia ^a ,
Doenças do sistema imunitário		Reação anafilática ^a , Reações de hipersensibilidade que variam de uma simples erupção cutânea (erupção cutânea) ou urticária a angioedema e choque anafilático ^b	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipoglicemia ^b	
Perturbações do foro psiquiátrico		Nervosismo ^a , ansiedade ^a , confusão ^a	
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça ^a , tontura (ou vertigens) ^a	Síncope ^a , nistagmo ^a , tremor ^a , convulsões (incluindo grande grande mal) ^a , sonolência ^a	falta de coordenação muscular ^a , amnésia ^a , insônia ^a ,

			vertigem ^a
Afeções oculares	Conjuntivite ^a	Visão turva ^a	Diplopia ^a
Cardiopatias		Bradycardia ^a	
Vasculopatias	Hipotensão ^c	Rubor ^a	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Congestão nasal ^a	Broncoespasmo ^b	
Doenças gastrointestinais	Disgeusia (sabor metálico) ^a	Náusea ^a , vômitos ^a	Dispepsia ^a , boca seca ^a , diarreia ^c
Afeções hepatobiliares	Níveis aumentados de transaminase hepática ^b	Hepatotoxicidade (icterícia) ^b	Icterícia (incluindo icterícia colestática) ^a
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Angioedema ^a , prurido ^a , erupção cutânea ^a , urticária ^a	Dermatite alérgica ^b , reações cutâneas graves (incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica) ^b	
Doenças renais e urinárias		Pirúria estéril (urina turva) ^b , distúrbios renais adversos ^b , especialmente em sobredosagem	
Perturbações gerais	Febre ^a , mal-estar geral ^b		Fatiga ^a

^a Geralmente atribuível ao metocarbamol

^b Geralmente atribuível ao paracetamol

^c Geralmente atribuível a metocarbamol e paracetamol

Notificação de suspeitas de reações adversas

[...]

C. Folheto informativo

[...]

[O conteúdo desta seção deve ser substituído pelo abaixo, antes das informações habituais sobre a comunicação de efeitos indesejáveis]

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se alguma das seguintes reações ocorrer, pare o tratamento e contacte o seu médico imediatamente:

- Reações alérgicas, que variam de simples erupção na pele ou urticária, a reações mais graves, como reação alérgica ou angioedema (erupção na pele, comichão, inchaço das extremidades, rosto, lábios, boca ou garganta que podem causar dificuldade em engolir ou respirar) ou reações na pele graves;
- Icterícia (amarelecimento da pele e parte branca dos olhos), indicativa de um problema no fígado;
- Se tiver uma infeção com sintomas como febre e dor, contacte imediatamente o seu médico, porque pode ser indicativo de uma alteração dos glóbulos brancos ou plaquetas no sangue, diminuindo sua resistência a infeções;
- Convulsões ou desmaios (síncope).

Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer raramente (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Dor de cabeça, tonturas ou vertigens;
- Conjuntivite com congestão nasal;
- Diminuição da pressão arterial, sabor metálico, aumento das transaminases hepáticas;

- Febre, mal-estar geral.

Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer muito raramente (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- Náuseas, vômitos;
- Nervosismo, ansiedade, confusão, tremor, sonolência, visão turva, nistagmo (movimentos oculares rápidos e involuntários);
- Níveis baixos de açúcar no sangue, diminuição da frequência dos batimentos cardíacos, vermelhidão da pele (rubor);
- Toxicidade nos rins (urina escura);
- Dificuldade ao respirar.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram relatados, mas a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis:

- Ligeira descoordenação muscular, perda de memória, vertigem, insônia, visão dupla;
- Azia, boca seca, fadiga, diarreia.

Comunicação de efeitos indesejáveis

[...]