

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per rizatriptan, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Le evidenze disponibili relative a più di 700 potenziali gravidanze incluse in studi farmaco-epidemiologici, 34 casi spontanei post-marketing di interesse con esposizione prevista nel primo trimestre, e studi su animali giustificano un aggiornamento delle informazioni al paragrafo 4.6 dell'RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto). Dati provenienti da fonti diverse fino ad ora non indicano un aumento del rischio teratogeno quando rizatriptan viene utilizzato nel primo trimestre di gravidanza.

Per quanto riguarda il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, le informazioni disponibili sono limitate. Si dovrebbe tenere conto, tuttavia, che la condizione di emicrania comporta un rischio anche per il nascituro, in particolare durante questi trimestri. Il *Lead Member State (LMS)*, pertanto, consiglia una raccomandazione aggiornata per l'uso di rizatriptan durante la gravidanza.

È inoltre raccomandato dal LMS di ridurre il tempo di attesa per allattare un bambino quando le donne allattano al seno mentre usano rizatriptan. I dati relativi alle donne che allattano (Amundsen et al. 2021) hanno mostrato che rizatriptan è escreto nel latte umano, ma in una bassa concentrazione. Una RID (*Relative Infant Dose*) è stata calcolata sulla base della concentrazione media di triptani nel latte nelle 24 ore. Questa RID per rizatriptan era dello 0,9% (intervallo = 0,3-1,4%) che si traduceva in una dose infantile assoluta di 0,4-3,2 µg/kg. Rizatriptan non è stato rilevato in nessuno dei campioni delle 24 ore. La RID di rizatriptan basata sulla Cmax nel latte (scenario peggiore) era del 5,6% (intervallo = 1,7-9,7%). Sulla base della breve emivita (da 2 a 3 ore) di rizatriptan e della bassa concentrazione di rizatriptan escreto nel latte umano, il periodo di attesa con l'allattamento al seno dopo la somministrazione di rizatriptan può essere ridotto da 24 ore a 12 ore. Questo risultato clinico dovrebbe sostituire i risultati non clinici attualmente inclusi nel paragrafo 4.6 dell'RCP.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su rizatriptan il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente rizatriptan sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.6

RCP

<...>

Gravidanza

Una quantità moderata di dati sulle donne in gravidanza (tra 300-1000 gravidanze esposte) non indica alcuna tossicità malformativa dopo l'esposizione nel primo trimestre. Gli studi su animali non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

I dati relativi all'uso di rizatriptan nel secondo e terzo trimestre di gravidanza sono limitati. L'uso di rizatriptan può essere preso in considerazione durante la gravidanza, se clinicamente necessario.

La sicurezza d'uso di rizatriptan durante la gravidanza nella specie umana non è stata accertata. Gli studi su animali a livelli di dosaggio superiori a quelli terapeutici non indicano effetti dannosi sullo sviluppo dell'embrione o del feto, né sul corso della gestazione, del parto e dello sviluppo postnatale.

Poiché gli studi di riproduzione e sviluppo sugli animali non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, MAXALT deve essere usato durante la gravidanza solo in caso di effettiva necessità.

Allattamento

Studi nei ratti hanno indicato che si è verificato un passaggio molto elevato di rizatriptan nel latte. Riduzioni transitorie e molto scarse dei pesi corporei dei cuccioli prima dello svezzamento, sono state osservate solo quando l'esposizione sistemica materna eccedeva di molto il livello di esposizione massima per l'uomo. Non esistono dati nell'uomo.

Rizatriptan viene escreto in basse concentrazioni nel latte umano con una dose media relativa del neonato inferiore a 1% (meno del 6% nello scenario peggiore basato sulla Cmax nel latte materno). Quindi, Deve essere esercitata cautela quando si somministra il rizatriptan a donne che allattano. L'esposizione dei neonati **può** essere minimizzata evitando l'allattamento nelle 1224 ore successive al trattamento.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

I dati disponibili sulla sicurezza di rizatriptan quando usato durante i primi 3 mesi di gravidanza non suggeriscono un rischio aumentato di difetti alla nascita. Non è noto se MAXALT può causare danni al bambino non ancora nato quando viene assunto da una donna in gravidanza **dopo i primi 3 mesi di gravidanza.**

Se sta allattando al seno, può posticipare l'allattamento per 12 ore dopo il trattamento per evitare l'esposizione del bambino.

L'allattamento deve essere evitato nelle 24 ore dopo aver preso il medicinale.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di febbraio
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	07/04/2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	06/06/2024