

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących ryzatryptanu, wnioski naukowe są następujące:

Dostępne dowody pochodzące z ponad 700 możliwych ciąży, uwzględnionych w badaniach farmakoepidemiologicznych, 34 spontanicznych przypadków będących przedmiotem zainteresowania po wprowadzeniu produktu do obrotu, ze spodziewanym narażeniem w pierwszym trymestrze ciąży, oraz z badań na zwierzętach, uzasadniają aktualizację informacji zawartych w punkcie 4.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego. Dotychczasowe dane z różnych źródeł nie wskazują na zwiększone ryzyko teratogenności podczas stosowania ryzatryptanu w pierwszym trymestrze ciąży. Dostępne informacje na temat drugiego i trzeciego trymestru ciąży są ograniczone. Należy jednak wziąć pod uwagę, że migrena również stwarza ryzyko dla nienarodzonego dziecka, szczególnie w tych trymestrach. W związku z tym wiodące państwo członkowskie (LMS, ang. *Lead Member State*) poleca zaktualizowanie zaleceń dotyczących stosowania ryzatryptanu w czasie ciąży.

Wiodące państwo członkowskie zaleca ponadto skrócenie czasu oczekiwania na nakarmienie dziecka po zastosowaniu ryzatryptanu przez kobietę karmiącą piersią. Dane dotyczące kobiet karmiących piersią (Amundsen i wsp. 2021) wykazały, że ryzatryptan jest wydzielany do mleka kobiecego, ale w małym stężeniu. Na podstawie średniego stężenia tryptanu w mleku w ciągu 24 godzin obliczono dawkę względną dla niemowlęcia (RID, ang. *relative infant dose*). Ten wskaźnik dla ryzatryptanu wynosił 0,9% (zakres = 0,3–1,4%), co przekłada się na bezwzględną dawkę otrzymaną przez niemowlę, wynoszącą 0,4–3,2 µg/kg mc. Ryzatryptanu nie wykryto w żadnej z badanych w ciągu 24 godzin próbek. Dawka względna ryzatryptanu dla niemowlęcia obliczona na podstawie C_{max} w mleku (najgorszy scenariusz) wyniosła 5,6% (zakres = 1,7–9,7%). Ze względu na krótki okres półtrwania ryzatryptanu (2 do 3 godzin) i małe stężenie ryzatryptanu przenikającego do mleka kobiecego, okres oczekiwania na karmienie piersią po podaniu ryzatryptanu można skrócić z 24 godzin do 12 godzin. To odkrycie kliniczne powinno zastąpić ustalenia niekliniczne zawarte obecnie w punkcie 4.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Po zapoznaniu się z zaleceniem komitetu PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgadza się z ogólnymi wnioskami komitetu i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ryzatryptanu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną ryzatryptan pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego
(dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.6

ChPL

<....>

Ciąża

Umiarkowana liczba danych dotyczących kobiet w ciąży (od 300-1000 wyników ciąży) wskazuje na brak toksyczności powodującej wady rozwojowe po narażeniu na ryzatryptan w pierwszym trymestrze ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane dotyczące stosowania ryzatryptanu w drugim i trzecim trymestrze ciąży są ograniczone. Można rozważyć stosowanie ryzatryptanu w czasie ciąży, jeśli jest to klinicznie konieczne.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ryzatryptanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu dawek przekraczających dawki terapeutyczne na rozwój zarodka lub płodu, przebieg ciąży, poród i rozwój pourodzeniowy.

Ponieważ badania dotyczące reprodukcji i rozwoju zwierząt nie zawsze pozwalają przewidzieć reakcję człowieka, Maxalt należy stosować w czasie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały bardzo duże przenikanie ryzatryptanu do mleka. Przejściowe, bardzo niewielkie zmniejszenie masy ciała młodych przed odsadzeniem obserwowano tylko wtedy, gdy ogólnoustrojowe narażenie matki znacznie przekraczało maksymalny poziom narażenia dla ludzi. Brak danych dotyczących ludzi.

Ryzatryptan jest wydzielany do mleka ludzkiego w małych stężeniach, a średnia względna dawka dla niemowlęcia jest mniejsza niż <1% (mniej niż 6% w najgorszym przypadku na podstawie C_{max} w mleku kobiecym). Dlatego należy zachować ostrożność podając ryzatryptan kobietom karmiącym piersią. Narażenie niemowlęcia powinno się **można** zminimalizować poprzez unikanie karmienia piersią przez **12-24** godzin po przyjęciu ryzatryptanu.

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ryzatryptanu w pierwszych 3 miesiącach ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych. Nie wiadomo, czy lek [nazwa własna] jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka, jeśli będzie przyjmowany przez kobietę w ciąży **po pierwszych 3 miesiącach ciąży.**

Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna odłożyć karmienie piersią na 12 godzin po zastosowaniu leku, aby uniknąć narażenia dziecka.

~~Należy unikać karmienia piersią przez 24 godziny po zastosowaniu leczenia.~~

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w lutym 2024 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	7. kwietnia 2024 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	6. czerwca 2024 r.