

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for rizatriptan er de videnskabelige konklusioner følgende:

Den tilgængelige evidens fra mere end 700 potentielle graviditeter inkluderet i farmako-epidemiologiske forsøg, 34 spontane tilfælde af interesse efter markedsføring med forventet eksponering i første trimester og dyreforsøg, berettiger en opdatering af oplysningerne i pkt. 4.6 i produktresuméet. Indtil nu, indikerer data fra forskellige kilder ikke en øget teratogen risiko, når rizatriptan anvendes i graviditetens første trimester. Med hensyn til andet og tredje trimester af graviditeten, er der begrænset information tilgængelig. Det bør dog tages i betragtning, at en migræne tilstand også udgør en risiko for det ufødte barn, især i disse trimestere. Lead Member State (LMS) anbefaler derfor et opdateret råd om brug af rizatriptan under graviditet.

Det anbefales endvidere af LMS at kvinder reducerer ventetiden med at amme et barn mens de bruger rizatriptan. Data fra ammende kvinder (Amundsen et al. 2021) viste, at rizatriptan udskilles i modermælken, men i en lav koncentration. En RID blev beregnet ud fra den gennemsnitlige koncentration af triptan i mælk over 24 timer. Denne RID for rizatriptan var 0,9 % (interval = 0,3-1,4 %), hvilket oversættes til en absolut spædbørnsdosis på 0,4-3,2 µg/kg. Rizatriptan blev ikke påvist i nogen af 24-timers prøverne. RID for rizatriptan baseret på C_{max} i mælk (worst case scenario) var 5,6 % (interval = 1,7-9,7 %). Baseret på den korte halveringstid (2 til 3 timer) af rizatriptan og den lave koncentration af rizatriptan, der udskilles i modermælk, kan ventetiden med amning efter administration af rizatriptan reduceres fra 24 timer til 12 timer. Dette kliniske fund bør erstatte de ikke-kliniske fund, der i øjeblikket er inkluderet i pkt. 4.6 i produktresuméet.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for rizatriptan er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende rizatriptan forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med **gennemstregning**)

Produktresumé

- Pkt. 4.6

Produktresumé

<...>

Graviditet

Data fra anvendelse hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300 og 1000 graviditeter) indikerer ingen misdannelser efter eksponering i graviditetens første trimester. Dyreforsøg indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er utilstrækkelige data i forhold til brug af rizatriptan under graviditetens andet og tredje trimester. Rizatriptan kan anvendes under graviditeten, hvis det er nødvendigt klinisk.

Sikkerheden ved anvendelse af rizatriptan under human graviditet er ikke undersøgt. Dyrestudier indikerer ikke skadelige virkninger ved dosisniveauer, der overstiger terapeutiske dosisniveauer med hensyn til udviklingen af embryo eller foster, gestationsforløbet, fødsel og postnatal udvikling.

Da dyrereproduktions- og udviklingsstudier ikke altid kan forudsige humant respons, bør <produktnavn> kun anvendes under graviditet, hvis dette skønnes klart nødvendigt.

Amning

Studier med rotter indikerede meget høj udskillelse af rizatriptan i modermælken. Der sås kun forbigående, meget små stigninger i afkommets kropsvægt inden afvænning, når moderdyrets systemiske optagelse var betydeligt højere end den maksimale humane optagelse. Der eksisterer ingen humandata.

Rizatriptan udskilles i lav koncentration i modermælk med en gennemsnitlig relativ spædbørnsdosis på mindre end <math>< 1\% </math> (mindre end 6 % i worst case scenario baseret på Cmax i modermælk). Der bør derfor udvises forsigtighed, når rizatriptan administreres til ammende kvinder. Spædbarnets eksponering bør **kan** minimeres ved at undgå amning i **12** 24-timer efter administration af rizatriptan.

Indlægsseddel

- Punkt 2

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Tilgængelige data om sikkerheden af rizatriptan, når det bruges i løbet af de første 3 måneder af graviditeten, tyder ikke på en øget risiko for fødselsdefekter. Det er ukendt, om det kan skade det ufødte barn, hvis en gravid kvinde tager <produktnavn> **efter de første 3 måneder af graviditeten.**

Hvis du ammer, kan du udsætte amningen i 12 timer efter behandlingen for at undgå eksponering hos din baby.

Du skal undgå at amme før 24 timer efter behandling.

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i februar
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	07.04.2024
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	06.06.2024