

## **I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő  
módosítások indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a rizatriptánra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A prospektív, farmakoepidemiológiai vizsgálatokban szereplő több mint 700 terhességből, a 34, forgalomba hozatal utáni, spontán, várhatóan első trimeszteri expozícióval járó releváns esetből és az állatkísérletekből származó, rendelkezésre álló bizonyítékok a 4.6 pontban szereplő információk módosítását indokolják. A különböző forrásokból származó eddigi adatok nem utalnak fokozott teratogenitási kockázatra, ha a rizatriptánt a terhesség első trimeszterében alkalmazzák. A terhesség második és harmadik trimeszterére vonatkozóan korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Figyelembe kell azonban venni, hogy a migrénes állapot különösen ezekben a trimeszterekben is kockázatot jelent a magzatra nézve. Emiatt a vezető tagállam (LMS) a rizatriptán terhesség alatti alkalmazására vonatkozó tanácsok frissítését ajánlja.

Az LMS továbbá a gyermek szoptatására vonatkozó várakozási idő csökkentését javasolja rizatriptánt alkalmazó szoptató nők esetében. A szoptató nőkkel végzett adatok azt mutatták, hogy a rizatriptán kiválasztódik a humán anyatejbe, de alacsony koncentrációban (Amundsen és munkatársai 2021). A RID (relatív csecsemő dózis) értékét a triptán tejben 24 óra alatt mért átlagos koncentrációja alapján számították ki. A rizatriptán esetén a RID 0,9% volt (0,3-1,4% közötti tartomány), ami 0,4-3,2 µg/ttkg abszolút csecsemődózisnak felel meg. A rizatriptánt a 24 órás minták egyikében sem mutatták ki. A rizatriptán RID értéke a tejben mért  $C_{max}$  érték alapján (legrosszabb esetben) 5,6% volt (1,7-9,7% közötti tartomány). A rizatriptán rövid felezési ideje (2-3 óra) és az anyatejbe kiválasztódó rizatriptán alacsony koncentrációja alapján a rizatriptán alkalmazása után a szoptatásra vonatkozó várakozási idő 24 órától 12 órára csökkenthető. Ezen klinikai vizsgálati eredményekre kell frissíteni a jelenleg az alkalmazási előírás 4.6 pontjában szereplő nem klinikai vizsgálati eredményt.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

## **A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A rizatriptánra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a rizatriptán hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.

## **II. melléklet**

**A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)**

#### **Alkalmazási előírás**

- 4.6 pont

#### **Alkalmazási előírás**

<...>

#### Terhesség

**A rizatriptán terhes nőknél történő alkalmazásáról rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat (300–1000 terhesség kimenetelének eredménye) nem igazolt malformatív toxicitást az első trimeszterbeli expozíciót követően. Az állatokkal végzett vizsgálatok nem jeleztek reprodukzív toxicitást (lásd 5.3 pont).**

**A rizatriptánnak a terhesség második és harmadik trimeszterében történő alkalmazásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A rizatriptán alkalmazása megfontolható a terhesség alatt, ha klinikailag szükséges.**

A rizatriptán biztonságosságát humán terhesség esetében nem igazolták. A terápiás dózisszinteket meghaladó dózisszintek mellett végzett állatkísérletek nem utalnak az embrio vagy a foetus fejlődését, a terhesség lefolyását, a szülést vagy a postnatalis fejlődést károsan befolyásoló hatásokra.

Mivel a reprodukciós és a fejlődést értékelő állatkísérletek nem mindig jelzik előre a humán válaszreakciót, ezért a {gyógyszer neve} t a terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha erre egyértelműen szükség van.

#### Szoptatás

Patkányokon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a rizatriptán nagy arányban jut át az anyatejbe. Az elválasztás előtti kölykök testtömegének átmeneti, nagyon enyhe csökkenését csak akkor észlelték, ha az anyai szisztémás expozíció jóval meghaladta a maximális humán expozíciós szintet. Humán adatok nincsenek.

**A rizatriptán alacsony koncentrációban választódik ki az anyatejbe, az átlagos relatív csecsemődózis kevesebb mint 1% (legrosszabb esetben – az anyatejben mért  $C_{max}$  alapján – kevesebb mint 6%).** Ezért, A rizatriptán szoptató anyáknak történő adásakor elővigyázatosság szükséges. A csecsemők expozícióját a minimálisra  ~~kell lehet~~ csökkenteni azáltal, hogy a szoptatást a rizatriptán alkalmazását követő **12** 24 órán át kerülik.

#### **Betegtájékoztató**

- 2. pont

#### Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

**A terhesség első 3 hónapjában alkalmazott rizatriptán biztonságosságára vonatkozó rendelkezésre álló adatok nem utalnak a fejlődési rendellenességek fokozott kockázatára.** Nem ismert, hogy a {gyógyszer neve} ártalmas-e a magzatra, ha **a** terhes nő **a terhesség első 3 hónapja után** szedi.

**Ha Ön szoptat, a gyógyszer alkalmazását követő 12 óra elteltéig elhalaszthatja a szoptatást,**

**hogy elkerülje a hatóanyag bejutását a csecsemő szervezetébe.**

A szoptatást a kezelést követő 24 órában kerülni kell.

### **III. melléklet**

#### **Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2024. februári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2024. április 7.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2024. június 6.