

I priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto rizatriptano periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Turimi duomenys, gauti prospektyviai išanalizavus daugiau kaip 700 nėštumų atvejų, įtrauktų į farmakoepidemiologinius tyrimus, 34 spontaninius po pateikimo į rinką praneštus specifiskai rinktus atvejus, kai tikėtina ekspozicija buvo pirmąjį nėštumo trimestrą, bei su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys, pagrindžia preparato charakteristikų santraukos (*PCS*) 4.6 skyriuje pateiktos informacijos atnaujinimą. Iki šiol iš įvairių šaltinių gauti duomenys nerodo padidėjusios teratogeninės rizikos, kai rizatriptanas vartojamas pirmąjį nėštumo trimestrą. Apie vaistinio preparato vartojimą antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais informacijos yra nedaug. Tačiau reikėtų atsižvelgti į tai, kad migrena pati savaime taip pat kelia riziką negimusiam vaikui, ypač šiais trimestrais. Todėl vadovaujančioji valstybė narė rekomenduoja atnaujinti patarimus dėl rizatriptano vartojimo nėštumo metu.

Be to, vadovaujančioji valstybė narė taip pat rekomenduoja sutrumpinti vaiko žindymo nutraukimo laiką, kai rizatriptano vartojančios moterys žindo kūdikį. Žindančių moterų duomenys (*Amundsen et al. 2021*) parodė, kad rizatriptanas išsiskiria į motinos piena, tačiau jo koncentracija yra nedidelė. Santykinė kūdikiams susidaranti dozė (angl. *relative infant dose, RID*) buvo apskaičiuota remiantis vidutine triptano koncentracija piene per 24 valandas. Ši rizatriptano *RID* buvo 0,9 % (intervalas 0,3-1,4 %), o tai reiškia, kad absoliučioji kūdikiams susidaranti dozė yra 0,4-3,2 µg/kg. Rizatriptano neaptikta nė viename iš 24 val. mėginių. *RID* rizatriptanui pagal *C_{max}* piene (blogiausias scenarijus) buvo 5,6 % (intervalas 1,7-9,7 %). Remiantis trumpu rizatriptano eliminacijos pusperiodžiu (2-3 val.) ir nedidele motinos piene aptinkama rizatriptano koncentracija, žindymo nutraukimo laikotarpį, kuris turi praeiti nuo rizatriptano vartojimo, galima sutrumpinti nuo 24 iki 12 valandų. Ši klinikinė išvada turėtų pakeisti ikiklinikinių tyrimų duomenis, kurie šiuo metu įtraukti į *PCS* 4.6 skyrių.

Peržiūrėjusi *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė (*CMD(h)*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl rizatriptano, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra rizatriptano, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) rekomenduoja keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.6 skyrius

PCS

<...>

Nėštumas

Vidutinis kiekis nėščių moterų tyrimų duomenų (apie 300 – 1000 nėštumų baigčių) nerodo rizatriptano poveikio įgimtoms formavimosi ydoms, kai vaistinio preparato buvo vartota pirmuoju nėštumo trimestru. Tyrimai su gyvūnais kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Duomenų apie rizatriptano vartojimą antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais yra nedaug. Jei kliniškai reikalinga, gali būti svarstomas rizatriptano vartojimas nėštumo metu.

Rizatriptano vartojimo saugumas su nėščiomis moterimis netirtas. Didesnių nei terapinių dozių tyrimai su gyvūnais žalingo poveikio embriono ar vaisiaus vystymuisi, nėštumo eigai, gimdymui ar jauniklių vystymuisi neparodė.

Gyvūnų reprodukcijos ir vaisiaus formavimosi ikiklinikiniai tyrimai ne visada nuspėja poveikį žmogui, todėl <Preparato pavadinimas> nėštumo metu galima skirti tik tuomet, kai tai neišvengiama.

Žindymas

Tiriant žiurkės nustatyta, kad rizatriptano su pienu išsiskiria labai daug. Praeinantis, labai nežymus žindomų žiurkiukų kūno svorio sumažėjimas buvo stebėtas tik tada, kai patelės sisteminė ekspozicija buvo gerokai didesnė už maksimalią ekspoziciją žmogui. Duomenų apie poveikį žmonėms nėra.

I motinos pienu išsiskiria labai nedidelė rizatriptano koncentracija, o vidutinė santykinė kūdikiams susidaranti dozė yra mažesnė kaip 1% (mažesnė kaip 6% esant blogiausiam scenarijui ir atsižvelgiant į Cmax rodmenį motinos piene). Dėl to žindymams rizatriptaną skirti reikia atsargiai. Kūdikio ekspoziciją būtina **galima sumažinti po rizatriptano vartojimo vengiant žindyti 12 valandų 24 valandas.**

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Turimi duomenys apie pirmaisiais 3 nėštumo mėnesiais vartojamo rizatriptano saugumą nerodo padidėjusios apsigimimų rizikos. Ar nėštumo metu **po pirmųjų 3 nėštumo mėnesių** vartojamas <Preparato pavadinimas> yra žalingas negimusiam kūdikiui, nėra žinoma.

Jeigu žindote kūdikį, galite atidėti žindymą 12 valandų nuo paskutinio vaisto vartojimo, kad išvengtumėte poveikio Jūsų kūdikiui.

Turite vengti žindyti 24 valandas po vaisto pavartojimo.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2024 m. vasario mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2024 m. balandžio 7 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2024 m. birželio 6 d.