

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor rizatriptan heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het beschikbare bewijs uit meer dan 700 prospectieve zwangerschappen, deel uitmakend van farmacopidemiologische studies, 34 belangwekkende spontane gevallen na het in de handel brengen met verwachte blootstelling in het eerste trimester en dierstudies, rechtvaardigt aanpassing van de informatie in rubriek 4.6 van de SPC. Gegevens uit verschillende bronnen wijzen tot nu toe niet op een verhoogd teratogeen risico bij gebruik van rizatriptan in het eerste trimester van de zwangerschap. Met betrekking tot het tweede en derde trimester van de zwangerschap is er beperkte informatie beschikbaar. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat de aandoening migraine met name in deze trimesters ook een risico vormt voor het ongeboren kind. De leidende lidstaat beveelt daarom aan het advies voor het gebruik van rizatriptan tijdens de zwangerschap aan te passen.

Verder beveelt de leidende lidstaat aan om de wachttijd voor het voeden van een kind te verkorten als vrouwen borstvoeding geven tijdens het gebruik van rizatriptan. Gegevens over vrouwen die borstvoeding geven (Amundsen et al. 2021) toonden aan dat rizatriptan wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar in een lage concentratie. Er werd een RID berekend op basis van de gemiddelde concentratie van triptan in melk over 24 uur. Deze RID voor rizatriptan was 0,9% (bereik = 0,3-1,4%), wat overeenkomt met een absolute dosis voor zuigelingen van 0,4-3,2 µg/kg. Rizatriptan werd in geen van de 24-uursmonsters gedetecteerd. De RID voor rizatriptan gebaseerd op  $C_{max}$  in melk (worstcasescenario) was 5,6% (bereik = 1,7-9,7%). Op basis van de korte halfwaardetijd (2 tot 3 uur) van rizatriptan en de lage concentratie rizatriptan die wordt uitgescheiden in humane melk kan de wachttijd voor borstvoeding na toediening van rizatriptan worden teruggebracht van 24 uur naar 12 uur. Deze klinische bevinding moet de niet-klinische bevindingen vervangen die momenteel zijn opgenomen in rubriek 4.6 van de SPC.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor rizatriptan is de CMD(h) van mening dat de batenrisicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) rizatriptan bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

## **Bijlage II**

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, geschrapte tekst doorgehaald)

## Samenvatting van de productkenmerken

- rubriek 4.6

### SmPC

<...>

#### Zwangerschap

**Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1000 zwangerschapsuitkomsten) wijst op geen misvormende toxiciteit na blootstelling in het eerste trimester. Dieronderzoeken wijzen niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).**

**Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van rizatriptan in het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Gebruik van rizatriptan kan worden overwogen tijdens de zwangerschap, indien klinisch noodzakelijk.**

De veiligheid van rizatriptan bij gebruik tijdens de zwangerschap bij mensen is niet vastgesteld. In dieronderzoek zijn er bij hogere dan therapeutische equivalente doses geen schadelijke effecten waargenomen ten aanzien van de ontwikkeling van de embryo of foetus, of het verloop van de dracht, de geboorte en de postnatale ontwikkeling.

Omdat dieronderzoek naar de voortplanting en ontwikkeling niet altijd een voorspellende waarde heeft voor de reactie bij mensen, mag MAXALT alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als daar een duidelijke noodzaak toe bestaat.

#### Borstvoeding

Bij onderzoek bij ratten bleek dat rizatriptan in hoge mate in de moedermelk wordt opgenomen. Er werden alleen voorbijgaande, zeer lichte verlagingen in het lichaamsgewicht van de nakomelingen vóór het spenen waargenomen als de systemische blootstelling bij de moeder ruim boven de maximale blootstelling bij mensen was. Er zijn geen gegevens bij mensen.

**Rizatriptan wordt in lage concentratie uitgescheiden in de moedermelk met een gemiddelde relatieve infantiele dosis van minder dan <math>1\%</math> (minder dan 6 % in het slechtste geval op basis van  $C_{max}$  in moedermelk).** Daarom Voorzichtigheid moet worden betracht als rizatriptan wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Blootstelling van neonaten ~~kan~~ moet zo laag mogelijk worden gehouden door tot 1224 uur na behandeling geen borstvoeding te geven.

## Bijsluiter

- rubriek 2.0

#### Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

**De beschikbare gegevens over de veiligheid van rizatriptan bij gebruik tijdens de eerste 3 maanden van de zwangerschap wijzen niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.**

Het is niet bekend of MAXALT schadelijk is voor een ongebooren baby als het door een zwangere vrouw wordt gebruikt **na de eerste 3 maanden van de zwangerschap.**

**Als u borstvoeding geeft, kunt u de borstvoeding uitstellen tot 12 uur na de behandeling om te voorkomen dat uw baby het middel binnenkrijgt.**

Vermijd het geven van borstvoeding in de 24 uur nadat u een tablet heeft ingenomen.

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	februari 2024, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	07 april 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	06 juni 2024