

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena)
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (PSUR) för rizatriptan dras följande vetenskapliga slutsatser:

Tillgängliga evidens från mer än 700 prospektiva graviditeter inkluderade i farmakoepidemiologiska studier, 34 spontana rapporter efter marknadsintroduktion med förväntad exponering i den första trimestern samt djurstudier motiverar en uppdatering av informationen i SmPC avsnitt 4.6. Data från olika källor tyder hittills inte på någon ökad teratogen risk när rizatriptan används under graviditetens första trimester. Angående graviditetens andra och tredje trimester är den tillgängliga informationen begränsad. Man ska dock ta i beaktande att migrän också utgör en risk för fostret, särskilt under dessa trimestrar. Därför rekommenderar referenslandet att råden för användning av rizatriptan under graviditet ska uppdateras.

Vidare rekommenderar referenslandet en minskning av väntetiden för amning när kvinnor ammar då de använder rizatriptan. Data för ammande kvinnor (Amundsen et al. 2021) visade att rizatriptan utsöndras i human mjölk men i låg koncentration. RID beräknades baserat på medelkoncentrationen av triptan i mjölk under 24 timmar. Detta RID för rizatriptan var 0,9% (variationsvidd = 0,3-1,4%) vilket översattes till en absolut dos för spädbarn på 0,4-3,2 µg/kg. Rizatriptan detekterades inte i något prov under de 24 timmarna. RID för rizatriptan baserad på C_{max} i mjölk (värsta fall scenario) var 5,6% (variationsvidd = 1,7-9,7%). Baserat på den korta halveringstiden (2 till 3 timmar) för rizatriptan och den låga koncentrationen rizatriptan som utsöndras i human mjölk kan perioden för att vänta med att amma efter administrering av rizatriptan minskas från 24 timmar till 12 timmar. Detta kliniska fynd ska ersätta de icke-kliniska fynden som för närvarande ingår i SmPC avsnitt 4.6.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för rizatriptan anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller rizatriptan är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.6

SmPC

<...>

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300-1000 graviditeter) tyder inte på att rizatriptan orsakar missbildningar efter exponering under första trimestern. Data från djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Det finns begränsad mängd data i samband med användning av rizatriptan under graviditetens andra och tredje trimester. Användning av rizatriptan kan övervägas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt.

Säkerheten för rizatriptan vid användning under graviditet har inte fastställts. Djuurstudier tyder inte på skadliga effekter med avseende på embryo eller fosterutveckling eller dräktighetstid, partus och postnatal utveckling vid dosnivåer som överskrider terapeutiska doser.

Eftersom resultaten från reproduktions- och utvecklingsstudier på djur inte alltid är överförbara på människa ska Maxalt användas under graviditet endast om ett klart behov föreligger.

Amning

Studier på råttor visade mycket hög övergång av rizatriptan i mjölk. Övergående, mycket små minskningar av kroppsvikten hos diande rättungar observerades endast när den systemiska exponeringen av moderdjuret var betydligt över den maximala exponeringsnivån hos människa. Humandata föreligger ej.

Rizatriptan utsöndras i låg koncentration i bröstmjölk med en relativ dos för spädbarn på i medeltal mindre än < 1% (mindre än 6% i värsta tänkbara scenario baserat på C_{max} i bröstmjölk). Därför ska försiktighet **ska** iaktas när rizatriptan ges till ammande kvinnor. Barnets exponering **bör kan** minimeras genom att undvika amning **1224** timmar efter tillförsel **av rizatriptan**.

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Tillgängliga data om säkerheten för rizatriptan när det används under de tre första graviditetsmånaderna tyder inte på en ökad risk för missbildningar. Det är inte känt om Maxalt är skadligt för fostret om det tas av en gravid kvinna **efter de tre första graviditetsmånaderna**.

Om du ammar: För att inte ditt barn ska exponeras kan du undvika att amma under de närmaste 12 timmarna efter intag.

Amning bör undvikas 24 timmar efter behandling.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Februari CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	07 april 2024
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	06 juni 2024