

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR / zu den PSUR(s) für Rizatriptan wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Die verfügbaren Erkenntnisse aus mehr als 700 prospektiven Schwangerschaften, die in pharmakoepidemiologische Studien einbezogen wurden, 34 Spontanfällen von Interesse nach der Markteinführung mit erwarteter Exposition im ersten Trimester und Tierstudien rechtfertigen eine Aktualisierung der Informationen in Abschnitt 4.6 der Fachinformation. Daten aus verschiedenen Quellen deuten bisher nicht auf ein erhöhtes teratogenes Risiko bei der Anwendung von Rizatriptan im ersten Schwangerschaftstrimenon hin. Über das zweite und dritte Schwangerschaftstrimenon liegen nur begrenzte Informationen vor. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Migräneerkrankung insbesondere in diesen Trimenen auch ein Risiko für das ungeborene Kind darstellt. Das LMS empfiehlt daher eine aktualisierte Empfehlung für die Anwendung von Rizatriptan während der Schwangerschaft.

Darüber hinaus wird vom LMS empfohlen, die Wartezeit zum Stillen des Kindes zu verkürzen, wenn Frauen während der Anwendung von Rizatriptan stillen. Daten von stillenden Frauen (Amundsen et al. 2021) zeigten, dass Rizatriptan in die Muttermilch übergeht, jedoch in geringer Konzentration. Eine RID wurde basierend auf der durchschnittlichen Konzentration von Rizatriptan in der Milch über 24 Stunden berechnet. Diese RID für Rizatriptan betrug 0,9 % (Bereich = 0,3–1,4 %), was einer absoluten Säuglingsdosis von 0,4–3,2 µg/kg entsprach. Rizatriptan wurde in keiner der 24-Stunden-Proben nachgewiesen. Die RID für Rizatriptan basierend auf der C_{max} in der Milch (Worst-Case-Szenario) betrug 5,6 % (Bereich = 1,7–9,7 %). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit (2 bis 3 Stunden) von Rizatriptan und der geringen Konzentration von Rizatriptan, die in die Muttermilch übergeht, kann die Wartezeit beim Stillen nach der Verabreichung von Rizatriptan von 24 Stunden auf 12 Stunden verkürzt werden. Dieser klinische Befund sollte die nichtklinischen Befunde ersetzen, die derzeit in Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten sind.

Nach Prüfung der PRAC-Empfehlung stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Rizatriptan der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Rizatriptan enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.6

Fachinformation

<...>

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko nach Exposition im ersten Trimenon hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Rizatriptan im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon vor. Falls klinisch notwendig, kann eine Anwendung von Rizatriptan während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Die Sicherheit der Anwendung von Rizatriptan während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise darauf, dass Dosen, die den therapeutischen Dosisbereich übersteigen, schädigende Effekte auf die Entwicklung des Embryos oder Fetus, auf den Verlauf der Trächtigkeit, die Geburt oder die postnatale Entwicklung haben.

Da tierexperimentelle Reproduktions- und Entwicklungsstudien nicht immer Vorhersagen der Auswirkungen beim Menschen erlauben, sollte <Produktname> in der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Studien an Ratten haben gezeigt, dass Rizatriptan in sehr starkem Umfang in die Muttermilch übertritt. Vorübergehende, geringfügige Abnahmen des Körpergewichtes von Jungtieren vor der Entwöhnung wurden nur dann beobachtet, wenn die Muttertiere einer systemischen Belastung mit Rizatriptan ausgesetzt waren, die die maximale Belastung beim Menschen weit überstieg. Vom Menschen liegen keine Daten vor.

Rizatriptan wird in geringer Konzentration in die Muttermilch ausgeschieden, mit einer durchschnittlichen relativen Säuglingsdosis von weniger als < 1 % (weniger als 6 % im ungünstigsten Fall auf Grundlage der C_{max} in der Muttermilch). Daher sollte die Verabreichung von Rizatriptan **sollte anbei stillenden Frauen nur mit Vorsicht erfolgen angewendet werden.** Die Exposition des Säuglings sollte **kann** minimiert werden, indem nach der <Einnahme> <Anwendung> von Rizatriptan für 24 **12** Stunden auf das Stillen verzichtet wird.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die verfügbaren Daten zur Sicherheit von Rizatriptan bei Anwendung in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen hin. Es ist nicht bekannt, ob <Produktname> dem ungeborenen Kind schadet, wenn das Arzneimittel von einer Schwangeren **nach den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft** eingenommen wird.

Wenn Sie stillen, können Sie nach der Behandlung 12 Stunden bis zum Stillen warten, um eine Belastung Ihres Babys zu vermeiden.

~~Das Stillen sollte nach einer Behandlung 24 Stunden lang vermieden werden.~~

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh	Sitzung der CMDh im Februar 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	7. April 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	6. June 2024