

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir rizatriptan, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Fyrirliggjandi gögn um meira en 700 þunganir í framskyggnu eftirliti, sem teknar voru með í lyfjafaraldursfræðilegum rannsóknum, 34 aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu vöktu athygli þar sem búist var við útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu, og dýrarannsóknir gefa ástæðu til að uppfæra upplýsingar í kafla 4.6 í samantekt á eiginleikum lyfsins. Upplýsingar úr ýmsum heimildum fram að þessu benda ekki til aukinnar hættu á vansköpun þegar rizatriptan er notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi annan og síðasta þriðjung meðgöngu. Hinsvegar ætti að taka tillit til að sjúkdómurinn mígreni setur ófædda barnið einnig í hættu, einkum á þessum þriðjungi meðgöngu. Því mælir ábyrgðaraðildarríkið með því að ráðleggingar varðandi notkun rizatriptans á meðgöngu séu uppfærðar.

Ábyrgðaraðildarríkið mælir einnig með því að stytta biðtímann fram að næstu brjóstagið þegar konur sem eru með barn á brjósti nota rizatriptan. Gögn um konur sem eru með barn á brjósti (Amundsen o.fl. 2021) sýndu að rizatriptan skilst út í brjóstamjólk en í litlu magni. Reiknað var út hlutfallslegur skammtur ungbarna (relative infant dose, RID) byggt á meðalþéttni triptans í mjólk á 24 klst. tímabili. Þessi hlutfallslegi skammtur ungbarns af rizatriptani var 0,9% (á bilinu = 0,3-1,4%) sem jafngildi heildarskammti fyrir ungbörn (absolute infant dose) sem nam 0,4-3,2 µg/kg. Rizatriptan fannst ekki í neinum af 24 klst. sýnunum. Hlutfallslegur skammtur ungbarns af rizatriptani byggt á C_{max} í mjólk (versta hugsanlega tilfelli) var 5,6% (á bilinu = 1,7-9,7%). Byggt á stuttum helmingunartíma (2 til 3 klst.) rizatriptans og litlu magni rizatriptans sem skilst út í brjóstamjólk, má stytta tímann sem bíða á með brjóstagið eftir töku rizatriptans úr 24 klst. í 12 klst. Þessi klínísku niðurstaða kemur í stað þeirra forklínísku niðurstaðna sem nú er að finna í kafla 4.6 í samantekt á eiginleikum lyfsins.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CMDh heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir rizatriptan, telur CMDh, að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda rizatriptan sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)>

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.6

Samantekt á eiginleikum lyfs

<...>

Meðganga

Upplýsingar um notkun lyfsins hjá takmörkuðum fjölda þungaðra kvenna (300-1.000 þunganir) benda ekki til neinna vanskapandi eiturverkana við útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til eiturverkana á æxlun (sjá kafla 5.3).

Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun rizatriptans á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Íhuga má notkun rizatriptans á meðgöngu, ef klínísk nauðsyn krefur.

Öryggi notkunar rizatriptans á meðgöngu hefur ekki verið staðfest. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa m.t.t. þroska fósturvísisins eða fóstursins, framgangs meðgöngunnar, fæðingar og þroska eftir fæðingu, við skammta sem eru stærri en meðferðar skammtar.

Þar sem rannsóknir á dýrum segja ekki alltaf fyrir um áhrif á æxlun og fósturþroska hjá mönnum, skal aðeins nota <heiti lyfs> á meðgöngu ef nauðsyn krefur.

Brjóstagið

Rannsóknir á rottum sýndu að verulegt magn rizatriptans skilst út í mjólk. Líkamsþyngd unga á spena var örliðið minnkuð, minnkunin var tímabundin og aðeins þegar móðirin var útsett fyrir mun meira af lyfinu en sem nemur hámarksskammti. Engar upplýsingar eru fyrir hendi um hvernig þessu er háttað hjá mönnum.

Rizatriptan skilst út í brjóstamjólk í litlu magni og er hlutfallslegur skammtur ungbarns að meðaltali undir <1% (undir 6% í versta hugsanlega tilfelli byggt á C_{max} í brjóstamjólk). Varúðar skal gætt þegar konum með barn á brjósti er gefið rizatriptan. Forðast skal brjóstagið í sólarhring eftir inntöku lyfsins til **Hægt er að halda magni lyfs sem ungbarn er útsett fyrir í lágmarki með því að forðast brjóstagið í 12 klst. eftir inntöku lyfsins.**

Fylgiseðill

- Kafli 2

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Fyrirliggjandi upplýsingar um öryggi rizatriptans við notkun á fyrstu 3 mánuðum meðgöngu benda ekki til aukinnar hættu á fæðingargöllum. Ekki er vitað hvort <heiti lyfs> sé skaðlegt fyrir ófætt barn sé lyfið tekið á meðgöngu **eftir fyrstu 3 mánuði meðgöngunnar.**

Ef þú ert með barn á brjósti getur þú frestað brjóstagið í 12 klst. eftir notkun lyfsins til að koma í veg fyrir að barnið verði útsett fyrir lyfinu.

Brjóstagið á að forðast í 24 klst. eftir notkun <heiti lyfs>.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur febrúar 2024
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	07/04/2024
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	06/06/2024