

הנדון:**Rizalt® 10 mg tablets & Rizalt® RPD® 10 mg wafers**

ריזלט 10 מ"ג טבליות וריזלט 10 מ"ג טבליות מסיסות

עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן**Dosage Form:** tablets, tablets fast disintegrating**Route of Administration:** per os**Composition:** Each tablet contains RIZATRIPTAN (AS BENZOATE) 10 mg

חברת מרק שארפ ודוהם ישראל (MSD Israel) מבקשת ליידע על עדכון העלון לרופא והעלון לצרכן של
Rizalt® 10 mg tablets & Rizalt® 10 mg RPD® wafers.

להלן לשון ההתוויה המאושרת לתכשירים:

Rizalt is indicated for the acute treatment of migraine attacks with or without aura in adults.

בהודעה זו מפורטים עדכונים מהותיים בלבד הכוללים מחיקה של ריזלט 5 מ"ג מהעלון, טקסט שהתווסף מודגש עם קו תחתון.

קיימים עדכונים נוספים שאינם מהותיים ואינם נכללים בהודעה זו.

למידע מלא ולהוראות מתן מפורטות, יש לעיין בעלון לרופא ועלון לצרכן המאושר על ידי משרד הבריאות.

העלונים מפורסמים במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות. ניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום, חברת MSD, בטלפון 09-9533333.

Rizalt® 10 mg tablets & Rizalt® 10 mg RPD® wafers מופצים ע"י חברת נובולוג בע"מ.

בברכה,
ברבי שרה
רוקחת ממונה
MSD ישראל

עדכונים מהותיים בעלון לרופא:

5.3 Dosage Adjustment

~~In patients taking propranolol, only the 5-mg dose of RIZALT is recommended, up to a maximum of 3 doses in any 24-hour period (15 mg)~~

Some patients should receive a lower dose of RIZALT, in particular the following patient groups:

- Patients taking propranolol
- Moderate to severe hepatic impairment
- Renal impairment: patients with creatinine clearance <10 mL / 1.73 m²
- Elderly patients

If lower dose is not optional, the physician should consider alternative therapies for these patients, for example, other 5-HT_{1B/1D} agonists.

... DRUG INTERACTIONS

9.1 Propranolol

~~The dose of RIZALT should be adjusted in propranolol treated patients.~~

Concomitant treatment with RIZALT and propranolol is not recommended as propranolol has been shown to increase the plasma AUC of rizatriptan by 70% [see Dosage and Administration (5.3) and Clinical Pharmacology (13.2)].

... USE IN SPECIFIC POPULATIONS

10.1 Pregnancy

Risk Summary

Available human data on the use of RIZALT in pregnant women are not sufficient to draw conclusions about drug-associated risk for major birth defects and miscarriage.

In animal studies, developmental toxicity was observed following oral administration of rizatriptan during pregnancy (decreased fetal body weight in rats) or throughout pregnancy and lactation (increased mortality, decreased body weight, and neurobehavioral impairment in rat offspring) at maternal plasma exposures greater than that expected at therapeutic doses in humans [see Animal Data].

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The reported rate of major birth defects among deliveries to women with migraine range from 2.2% to 2.9% and the reported rate of miscarriage was 17%, which are similar to rates reported in women without migraine.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

In women with migraine, there is an increased risk of adverse perinatal outcomes in the mother, including pre-eclampsia and gestational hypertension.

Data

Human Data

The Pregnancy Registry for RIZALT did not identify any pattern of congenital anomalies or other adverse birth outcomes over the period of 1998 to 2018. However, the lack of identification of any pattern should be viewed with caution, as the number of prospective reports with outcome information was low and did not provide sufficient power to detect an increased risk of individual birth defects associated with the use of RIZALT. Additionally, there was significant loss to follow-up in the prospective pregnancy reports, further complicating this assessment of an association between RIZALT and any pattern of congenital anomalies or other adverse birth outcomes.

In a study using data from the Swedish Medical Birth Register, live births to women who reported using triptans or ergots during pregnancy were compared with those of women who did not. Of the 157 births with first-trimester exposure to rizatriptan, 7 infants were born with malformations (relative risk 1.01 [95% CI: 0.40 to 2.08]). A study using linked data from the Medical Birth Registry of Norway to the Norwegian Prescription Database compared pregnancy outcomes in women who redeemed prescriptions for triptans during pregnancy, as well as a migraine disease comparison group who redeemed prescriptions for triptans before pregnancy only compared with a population control group. Of the 310 women who redeemed prescriptions for rizatriptan during the first trimester, 10 had infants with major congenital malformations (OR 1.03 [95% CI: 0.55 to 1.93]), while for the 271 women who redeemed prescriptions for rizatriptan before, but not during, pregnancy, 12 had infants with major congenital malformations (OR 1.48 [95% CI: 0.83 to 2.64]), each compared with the population comparison group.

Animal Data

When rizatriptan (0, 2, 10, or 100 mg/kg/day) was administered orally to pregnant rats throughout organogenesis, a decrease in fetal body weight was observed at the highest doses tested. At the mid dose (10 mg/kg/day), which was a no-effect dose for adverse effects on embryofetal development, plasma exposure (AUC) was approximately 15 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 30 mg/day. When rizatriptan (0, 5, 10, or 50 mg/kg/day) was administered orally to pregnant rabbits throughout organogenesis, no adverse fetal effects were observed. Plasma exposure (AUC) at the highest dose tested was 115 times that in humans at the MRHD. Placental transfer of drug to the fetus was demonstrated in both species.

Oral administration of rizatriptan (0, 2, 10, or 100 mg/kg/day) to female rats prior to and during mating and continuing throughout gestation and lactation resulted in reduced body weight in offspring from birth and throughout lactation at all but the lowest dose tested (2 mg/kg/day). Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose (2 mg/kg/day) for adverse effects on postnatal development was similar to that in humans at the MRHD.

Oral administration of rizatriptan (0, 5, 100, or 250 mg/kg/day) throughout organogenesis and lactation resulted in neonatal mortality, reduced body weight (which persisted into adulthood), and impaired neurobehavioral function in offspring at all but the lowest dose tested. Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose for adverse effects on postnatal development (5 mg/kg/day) was approximately 8 times that in humans at the MRHD.

10.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of rizatriptan or any active metabolites in human milk, or on the effects of rizatriptan on the breastfed infant, or on milk production.

Rizatriptan was excreted in rat milk, with levels in milk approximately 6 times those in maternal plasma.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for RIZALT or RIZALT RPD and any potential adverse effects on the breastfed infant from RIZALT or RIZALT RPD or from the underlying maternal condition.

Data

Following oral administration of rizatriptan to lactating rats at a dose of 100 mg/kg/day, drug concentrations of rizatriptan in milk samples exceeded maternal plasma drug concentrations by approximately 6-fold.

עדכונים מהותיים בעלון לצרכן:

3. כיצד תשתמש בריזלט?

...

אם אתה מטופל בפרופרנולול, עליך להשתמש במינון של ריזלט 5 מ"ג עד 3 מנות בפרק זמן של 24 שעות (15 מ"ג סה"כ).

חלק מהמטופלים צריכים לקבל מינון נמוך יותר של ריזלט, במיוחד קבוצות המטופלים הבאות:

- מטופלים הנוטלים פרופרנולול
- פגיעה בינונית עד קשה בכבד
- ליקוי בתפקוד הכליות
- מטופלים קשישים

אם מינון נמוך יותר אינו אופציונלי, הרופא צריך לשקול טיפולים חלופיים עבור מטופלים אלה, למשל, אגוניסטים 5-HT_{1B/1D} אחרים.

4. תופעות לוואי*

...

הפרעות במערכת הנשימה, קנה הנשימה וחלל החזה: שכיחות: אי-נוחות/כאב בגרון; קושי בנשימה (קוצר נשימה), שאינן שכיחות: קושי בנשימה (קוצר נשימה)

...

הפרעות לבביות: שכיחות: קצב לב מהיר או שאינו סדיר (פלפיטציה); שאינן שכיחות: קצב לב מאוד מהיר (טכיקרדיה), שינויים במקצב או בקצב פעימות הלב (אריתמיה), קצב לב איטי (ברדיקרדיה), ממצאים חריגים בא.ק.ג. (בדיקה אשר רושמת את הפעילות החשמלית של הלב שלך), נדירות: שבץ (בדרך כלל מתרחש במטופלים בעלי גורמי סיכון למחלות לב וכלי דם (יתר לחץ דם, סוכרת, עישון, שימוש בתחליפי ניקוטין, היסטוריה משפחתית של מחלת לב או שבץ, גברים מעל גיל 40, נשים לאחר הפסקת המחזור החודשי, בעייה מסויימת באופן שבו לבבך פועם (חסם צרור - bundle branch block)), קצב לב איטי (ברדיקרדיה)

...

הפרעות במערכת העצבים: שכיחות: סחרחורת, ישנוניות, תחושת נימול בעור (פאראסתזיה), כאב ראש, ירידה ברגישות של העור (היפואסתזיה), ירידה בחדות מנטלית, רעד; שאינן שכיחות: התעלפות, רעד, טעם רע בפה, חוסר יציבות בהליכה (אטקסיה), ורטיגו; נדיר: התעלפות.

* בפרק זה השינויים הם בשכיחות ההופעת תופעות הלוואי בלבד.