

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RAYVOW 50 mg potahované tablety
RAYVOW 100 mg potahované tablety
RAYVOW 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

RAYVOW 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg lasmiditanu (jako sukcinát).

RAYVOW 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg lasmiditanu (jako sukcinát).

RAYVOW 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg lasmiditanu (jako sukcinát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

RAYVOW 50 mg potahované tablety

Světle šedá tableta oválného tvaru a velikosti 8,9 × 4,9 mm s vyraženým nápisem „4312“ na jedné straně a „L-50“ na druhé straně.

RAYVOW 100 mg potahované tablety

Světle fialová tableta oválného tvaru a velikosti 11,2 × 6,15 mm s vyraženým nápisem „4491“ na jedné straně a „L-100“ na druhé straně.

RAYVOW 200 mg potahované tablety

Šedá tableta oválného tvaru a velikosti 14,1 × 7,75 mm s vyraženým nápisem „4736“ na jedné straně a „L-200“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek RAYVOW je indikován k akutní léčbě bolesti hlavy při záchvatu migrény s aurou nebo bez aury u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obecně je při akutní léčbě záchvatu migrény u dospělých doporučena úvodní dávka 100 mg lasmiditanu. V případě potřeby je možné dávku zvýšit na 200 mg pro vyšší účinnost anebo snížit na 50 mg pro lepší snášenlivost.

Pokud se záchvat migrény vrátí během 24 hodin po úvodní odpovědi po užití 50 mg nebo 100 mg lasmiditanu, může být užitá druhá dávka stejné síly. Druhá dávka nemá být užitá během 2 hodin po úvodní dávce.

V průběhu 24 hodin se nesmí užít více než 200 mg.

Pokud se u pacienta nedostaví odpověď na první dávku, není pravděpodobné, že by druhá dávka byla v léčbě daného záchvatu migrény účinná.

Lasmiditan je možné užívat s jídlem nebo bez jídla.

Starší populace (> 65 let)

U starších pacientů není zapotřebí úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není zapotřebí úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není zapotřebí úprava dávky. Použití lasmiditanu nebylo hodnoceno u subjektů s těžkou poruchou funkce jater, a proto není pro tuto populaci doporučeno (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lasmiditanu u dětí a dospívajících ve věku od 6 do <18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Použití lasmiditanu u dětí mladších 6 let k léčbě migrény není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na centrální nervový systém (CNS) a narušení schopnosti řízení

S lasmiditanem jsou spojovány nežádoucí účinky v oblasti CNS. Ve studii simulovaného řízení u zdravých subjektů lasmiditan významně narušoval schopnost řídit vozidlo (viz bod 4.7). Pacienty je třeba poučit, aby alespoň 8 hodin po užití každé dávky lasmiditanu neřídili nebo neprovozovali činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, a to i v případě, že mají pocit, že mohou. Pacienti, kteří se touto radou nemohou řídit, nesmí lasmiditan užívat.

Serotoninový syndrom

Byl hlášen výskyt serotoninového syndromu, který se může objevit při užívání lasmiditanu nebo při podávání lasmiditanu s jinými serotonergními léčivými přípravky [např. selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), tricyklickými antidepresivy (TCA) a inhibitory monoaminoxidázy (MAO)]. Klinická zkušenost s použitím lasmiditanu a triptanů krátce po sobě je omezená. Rizika rozvoje serotoninového syndromu se mohou sčítat. Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), nestabilitu autonomního systému (např. tachykardie, labilní tlak krve, hypertermie), neuromuskulární projevy (např. hyperreflexie, nekoordinovanost) nebo gastrointestinální známky a příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem). Tyto reakce mohou být závažné. Příznaky se obvykle objeví během minut až hodin po užití nové či vyšší dávky serotonergního léčivého přípravku. Vyžaduje-li klinický stav pacienta souběžnou léčbou s dalšími serotonergními léčivými přípravky, pacienta je zapotřebí odpovídajícím způsobem sledovat, zejména během začátku léčby a při zvýšení dávky. V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba léčbu lasmiditanem ukončit.

Látky tlumící CNS

Lasmiditan je třeba používat s opatrností, je-li používán v kombinaci s alkoholem nebo jinými látkami tlumícími CNS, neboť může způsobit sedaci a jiné kognitivní nebo neuropsychiatrické nežádoucí účinky.

Potenciál k nesprávnému použití či zneužití léčivých přípravků

V humánní studii potenciálu ke zneužití léčiva s rekreačními uživateli drog byly jednotlivé dávky lasmiditanu (100 nebo 200 mg) spojeny s vyšší preferencí než placebo. Jiná studie u zdravých subjektů neprokázala po náhlém ukončení po 7 dnech podávání dávek žádné fyzické abstinenci příznaky. Pacienty je třeba posoudit z hlediska rizika nadužívání léčivého přípravku a sledovat je pro známky nesprávného použití anebo nadužívání lasmiditanu.

Bolest hlavy z nadužívání medikace (MOH - medication overuse headache)

Nadužívání jakéhokoli druhu léčivého přípravku pro bolest hlavy může bolesti hlavy zhoršit. Došlo-li k této situaci nebo je-li na ni podezření, je třeba lékařské konzultace a ukončení léčby. Podezření na MOH je třeba pojmut u pacientů, kteří mají časté nebo každodenní bolesti hlavy i přes (anebo pro) pravidelné používání léčivých přípravků proti bolesti hlavy.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky snižující srdeční frekvenci

Lasmiditan byl spojen se snížením srdeční frekvence. Propranolol společně s lasmiditanem snížily srdeční frekvenci průměrně o maximálně 19,3 úderů za minutu (*beats per minute*, bpm) (tj. o dalších 5,1 úderů za minutu navíc v porovnání se samotným propranololem). To je třeba vzít v úvahu u pacientů, u nichž takový rozsah snížení srdeční frekvence může představovat riziko, včetně pacientů, kteří užívají léčivé přípravky snižující srdeční frekvenci.

Serotonergní léčivé přípravky

Souběžné podávání lasmiditanu a léčivých přípravků (např. SSRI, SNRI, TCA), které zvyšují hladinu serotoninu, může zvyšovat riziko serotoninového syndromu. Klinická zkušenost s použitím

lasmiditanu a triptanů krátce po sobě je omezená. Rizika rozvoje serotoninového syndromu se mohou sčítat. Doporučuje se opatrnost (viz bod 4.4).

Potenciál lasmiditanu ovlivňovat ostatní léčivé přípravky

Každodenní podávání lasmiditanu neovlivnilo farmakokinetiku (FK) midazolamu, kofeinu nebo tolbutamidu, což jsou substráty CYP3A, CYP1A2 a CYP2C9 v uvedeném pořadí. Souběžné podávání lasmiditanu se sumatriptanem (substrátem MAO-A a OCT1) nebo propranololem (substrátem CYP2D6) nemělo za následek žádné klinicky významné změny expozice těmito léčivými přípravky. Po jedné dávce lasmiditanu došlo v průběhu 24 hodin k mírnému snížení renální clearance kreatininu (11 %) v porovnání s placebem, beze změn v hodnotě glomerulární filtrace (*glomerular filtration rate*, GFR).

Lasmiditan je *in vitro* inhibitor P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence u karcinomu prsu (*breast cancer resistant protein*, BCRP). Ve studii lékových interakcí lasmiditan zvýšil systémovou expozici současně podávaného dabigatranu (substrátu P-gp) přibližně o 25 %. Pokud je tedy přípravek RAYVOW podáván se substráty P-gp, které mají úzký terapeutický index (jako je digoxin), může být zvýšení systémové expozice současně podávaného léku klinicky významné (viz bod 5.2). Ve stejné studii nebyla pozorována žádná signifikantní změna FK rosuvastatinu (substrátu BCRP), pokud byl podáván současně s lasmiditanem.

Potenciál ostatních léčivých přípravků ovlivňovat lasmiditan

Při souběžném podávání se dabigatranem etexilátem, rosuvastatinem, sumatriptanem nebo propranololem nebyly pozorovány žádné změny FK lasmiditanu. Na základě způsobu jeho metabolické clearance není pravděpodobné, že by inhibitory či induktory CYP ovlivňovaly expozici lasmiditanu a při souběžném podávání s topiramátem (induktorem CYP3A4 a inhibitorem CYP2C19) nebyly pozorovány žádné změny FK lasmiditanu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o používání lasmiditanu u těhotných žen jsou omezené. Studie provedené na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Účinky lasmiditanu na vývoj lidského plodu nejsou známy. Přípravek RAYVOW se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Lasmiditan nebo jeho metabolity byly vylučovány do mléka laktujících samic potkanů (viz bod 5.3). Nejsou dostupné žádné údaje týkající se přítomnosti lasmiditanu v lidském mateřském mléce, účinků lasmiditanu na kojené dítě nebo vlivu lasmiditanu na tvorbu mateřského mléka.

Po zvážení přínosů kojení pro dítě a přínosů léčby pro ženu je třeba rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit/nezačínat léčbu přípravkem RAYVOW. Expozici novorozence lze minimalizovat zamezením kojení po dobu 24 hodin po léčbě.

Fertilita

Není známo, zda lasmiditan ovlivňuje lidský reprodukční potenciál. Studie u zvířat nenaznačují žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lasmiditan má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Schopnost řídit byla hodnocena pomocí počítačové simulace řízení. Primárním měřeným parametrem byl rozdíl v porovnání s placebem ve směrodatné odchylce laterální pozice (Standard Deviation of Lateral Position, SDLP),

což je měřítko schopnosti řídit. Podání jedné dávky 50 mg, 100 mg nebo 200 mg lasmiditanu významně narušilo schopnost subjektů řídit 90 minut po podání dávky. V jiné studii s lasmiditanem 100 mg nebo 200 mg nebyla schopnost řídit po 8 hodinách či delší době od podání přípravku RAYVOW u žádné z dávek ovlivněna natolik, aby došlo k narušení této schopnosti.

Pacienty je třeba poučit, aby alespoň 8 hodin po užití každé dávky lasmiditanu neprovozovali činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, jako je obsluhování strojů nebo řízení, a to i v případě, že mají pocit, že mohou. Pacienti, kteří se touto radou nemohou řídit, nesmí lasmiditan užívat (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky jsou závratě (19,9 %), somnolence (7,8 %), únava (7,7 %), parestezie (6,8 %), nauzea (4,9 %), vertigo (2,6 %), hypestezie (2,5 %) a svalová slabost (2,3 %). Většina nežádoucích účinků byla závislá na dávce.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA a četnosti. V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí klesající závažnosti. Četnosti jsou následující: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	
Psychiatrické poruchy		abnormality spánku	zmatenost halucinace euforie úzkost neklid	
Poruchy nervového systému	závrať	nekoordinovanost parestezie hypestezie somnia	letargie poruchy pozornosti kognitivní porucha porucha duševních funkcí třes poruchy řeči	serotoninový syndrom
Poruchy oka		porucha zraku		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Srdeční poruchy		palpitace		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			dyspnoe	
Gastrointestinální poruchy		zvracení nauzea		

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		svalová slabost	svalový spasmus diskomfort končetin	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		abnormální pocity únava malátnost	diskomfort na hrudi pocit horka nebo chlada	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Snížení srdeční frekvence

V klinických farmakologických studiích byl lasmiditan spojován se snížením srdeční frekvence o 5 až 10 bpm v porovnání se snížením o 2–5 bpm v případě placeba. U subjektů léčených lasmiditanem byla pozorována incidence bradykardie (< 50 úderů za minutu a snížení o ≥ 15 úderů oproti výchozímu stavu) 7 % na dávce 50 mg, 3 % na dávce 100 mg, 4 % na dávce 200 mg a 1 % na placebo.

Zvýšení krevního tlaku

Podání jedné dávky lasmiditanu může vést k přechodnému zvýšení krevního tlaku. U zdravých dobrovolníků, kteří nepatřili do starší populace, bylo oproti výchozímu stavu pozorováno průměrné zvýšení systolického a diastolického krevního tlaku monitorovaného ambulantně o přibližně 2 až 3 mm Hg jednu hodinu po podání 200 mg lasmiditanu v porovnání se zvýšením o přibližně 1 mm Hg po placebo. U zdravých dobrovolníků starších 65 let bylo pozorováno průměrné zvýšení systolického krevního tlaku monitorovaného ambulantně o 7 mm Hg jednu hodinu po podání 200 mg lasmiditanu v porovnání s průměrným zvýšením o 4 mm Hg po placebo. Po 2 hodinách nebylo v průměrném krevním tlaku pozorováno žádné zvýšení ve skupině s lasmiditanem v porovnání s placebem. Klinické údaje týkající se použití lasmiditanu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční jsou omezené.

Hypersenzitivita

U pacientů léčených lasmiditanem se vyskytly případy hypersenzitivity včetně angioedému, vyrážky a fotosenzitivních reakcí. V klinických hodnoceních byla hypersenzitivita hlášena u 0,1 % pacientů léčených lasmiditanem v porovnání se skupinou užívající placebo, kde nebyla hlášena u žádného pacienta. Všechny případy byly mírné až středně závažné a došlo k nim během minut až jednoho dne po podání dávky lasmiditanu. Objeví-li se závažná nebo těžká hypersenzitivní reakce, je třeba zahájit odpovídající léčbu a podávání lasmiditanu ukončit.

Závrať

V klinických hodnoceních byla závrať nejčastějším nežádoucím účinkem, hlášena u 19,9 % pacientů. Všeobecně byla mírná až středně těžká (těžká závrať se vyskytla v 1,2 %) a sama odezněla s mediánem doby do nástupu 0,7 hodin a mediánem trvání 2 hodiny. U pacientů, u nichž se závrať objevila, nebyly hlášeny žádné nehody nebo zranění. Četnost pacientů hlásících závrať a další časté nežádoucí účinky se obvykle s opakovaným podáním dávky snižuje.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním lasmiditanem z klinických hodnocení jsou omezené. V případech hlášených jako předávkování byly nežádoucí účinky podobné těm pozorovaným při nižších dávkách. Patřily mezi ně závrať, somnolence, únava, parestezie a hypestezie, ale nebyly spojeny s vyšší závažností nebo četností. Protože se však mohou nežádoucí účinky při předávkování objevit, je třeba

u pacientů sledovat známky či příznaky nežádoucích účinků a zahájit odpovídající symptomatickou léčbu. Pro předávkování lasmiditanem není známé žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, antimigrenika, ATC kód: N02CC08

Mechanismus účinku

Lasmiditan je vysoce afinitní centrálně penetrující agonista receptoru 5-hydroxytryptaminu 1F (5-HT_{1F}). Přesný mechanismus účinku není známý, ale mezi terapeutické účinky lasmiditanu v léčbě migrény pravděpodobně patří agonistické účinky na receptoru 5-HT_{1F}, snížení uvolňování neuropeptidů a inhibice drah bolesti, včetně trojklanného nervu.

Farmakodynamické účinky

Ve vazebných studiích *in vitro* ukázal lasmiditan > 440násobnou selektivitu pro receptor 5-HT_{1F} v porovnání s receptory 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D}. Pravděpodobně v důsledku nízké afinity k vazokonstrikivnímu receptoru 5-HT_{1B} nezpůsobuje lasmiditan *ex vivo* konstrikci lidských koronárních tepen, *ex vivo* lidských vnitřních mamárních tepen a *ex vivo* lidských středních meningeálních tepen.

Elektrofyzilogie srdce

V důkladné studii QT byl lasmiditan spojen se snížením srdeční frekvence o 6 úderů za minutu oproti placebo a podávání supra-terapeutické dávky 400 mg naznačovalo prodloužení QTc u žen. Analýzy podskupin naznačovaly rozdíly související s pohlavím, protože v podskupině žen bylo pozorováno výraznější prodloužení QTc. Jelikož je však maximální doporučená dávka omezena na 200 mg, není očekáván žádný klinicky relevantní účinek.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost lasmiditanu byla hodnocena ve třech randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze 3 u dospělých pacientů (n = 5 910). Do studií byli zařazeni pacienti ve věku od 18 let, kteří měli 3–8 záchvatů migrény za měsíc a alespoň středně těžký stupeň omezení (disability) při migréně (*Migraine Disability Assessment (MIDAS)* skóre ≥ 11).

Studie jednoho záchvatu

V populaci zahrnuté do studií jednoho záchvatu (studie SAMURAI a SPARTAN) byly převážně ženy (84 %) a průměrný věk byl 42,3 let. Pacienti měli průměrně 5,2 záchvatů migrény za měsíc v průběhu 3 měsíců před zařazením a průměrné celkové skóre MIDAS bylo 31,7. Ze studie SAMURAI (ale ne ze studie SPARTAN) byli vyloučeni pacienti se známým onemocněním koronárních cév, klinicky významnou arytmií či nekontrolovanou hypertenzí. U 78,3 % pacientů byl kromě migrény přítomen ≥ 1 kardiovaskulární rizikový faktor, mezi něž patřil věk > 40 let (54,2 %), nízký HDL-cholesterol (31,1 %), vysoký krevní tlak / hypertenze (21,3 %), současný kuřák (14,3 %), vysoký celkový cholesterol (10,9 %) a diabetes v anamnéze (5,9 %). U 21,7 % pacientů byly předepsány léčivé přípravky pro prevenci migrény a 37 % pacientů užívalo triptan v průběhu 3 měsíců před vstupem do studie. Nejvíce obtěžujícím příznakem (*Most Bothersome symptom, MBS*) byla fotofobie (50,3 %), následovaná nauzeou (22,2 %) a fonofobií (20,6 %). V těchto studiích byla v případě perzistentní nebo rekurentní migrény povolena druhá dávka hodnoceného přípravku nebo jiného léčivého přípravku za 2 až 24 hodin po úvodní léčbě.

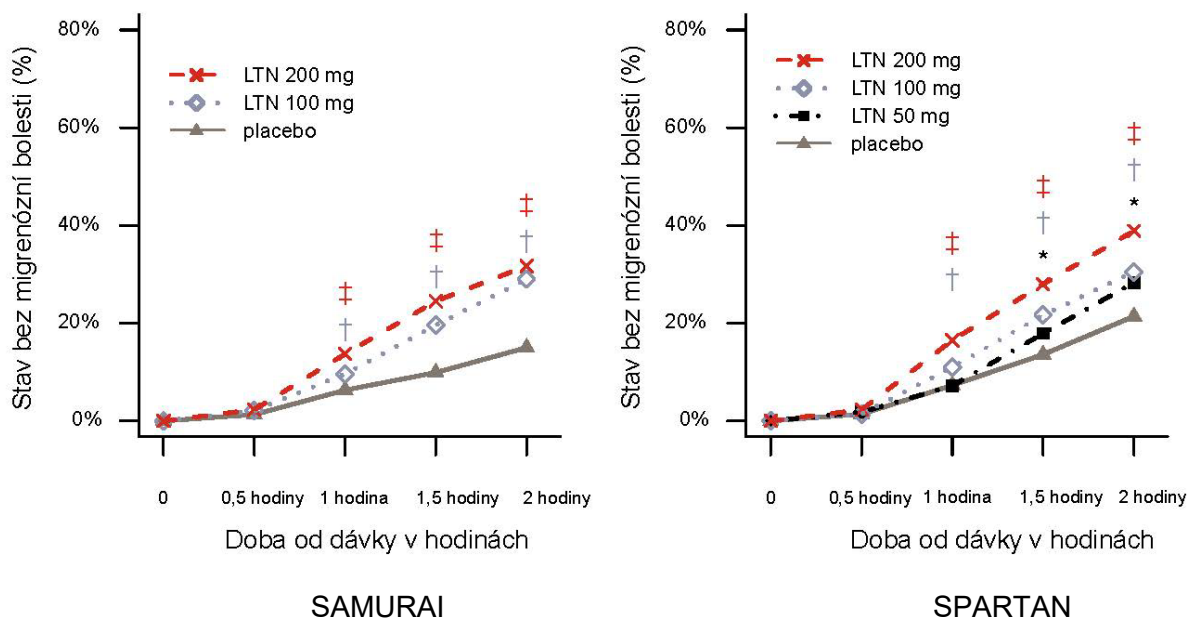
Primárním a hlavním sekundárním cílovým ukazatelem v obou studiích byl podíl pacientů bez bolesti a podíl pacientů bez jejich nejvíce obtěžujícího příznaku (*MBS*), v porovnání s placebem za dvě hodiny po podání léčby.

Obě studie splnily primární a hlavní sekundární cílové ukazatele. U všech dávek lasmiditanu bylo prokázáno statisticky a klinicky významné zlepšení v podílu pacientů, u nichž bylo dosaženo stavu bez bolesti, stavu bez *MBS* a úlevy od bolesti (definované jako snížení závažnosti bolesti z výchozí středně těžké až těžké na mírnou až žádnou nebo z mírné na žádnou) 2 hodiny po léčbě (viz tabulka 2). Čas nástupu stavu bez bolesti je zobrazen na obrázku 1. Nástup úlevy od bolesti postupoval dle stejného vzorce jako stav bez bolesti při dávce 50 mg a 100 mg. Časnější odlišení od placeba bylo pozorováno u dávky 200 mg ve 30 minutách (17,7 % u 200 mg vs. 11,6 % u placeba; $p = 0,004$ ve studii SAMURAI; 18,6 % u 200 mg vs. 14,7 % u placeba; $p = 0,014$ ve studii SPARTAN).

Tabulka 2. Studie SAMURAI a SPARTAN: Souhrn údajů o účinnosti

	SAMURAI			SPARTAN			
	lasmiditan		Placebo	lasmiditan			Placebo
	100 mg	200 mg		50 mg	100 mg	200 mg	
Bez bolesti po 2 hodinách							
N	503	518	524	556	532	528	540
Respondéři (%)	28,2	32,2	15,3	28,6	31,4	38,8	21,3
Hodnota p	< 0,001	< 0,001		0,006	< 0,001	< 0,001	
Bez MBS po 2 hodinách							
N	469	481	488	512	500	483	514
Respondéři (%)	40,9	40,7	29,5	40,8	44,2	48,7	33,5
Hodnota p	< 0,001	< 0,001		0,018	< 0,001	< 0,001	
Úleva od bolesti po 2 hodinách							
n	562	555	554	598	571	565	576
Respondéři (%)	54,1	54,6	39,2	55,5	59,7	60,7	44,9
Hodnota p	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Obrázek 1. Podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo stavu bez migrenózní bolesti během 2 hodin ve studiích SAMURAI a SPARTAN.



‡ Statistická významnost pro 200 mg LTN vs. placebo; † Statistická významnost pro 100 mg LTN vs. placebo; * Statistická významnost pro 50 mg LTN vs. placebo
Zkratky: LTN = lasmiditan

Studie konzistentnosti účinku

Ve studii hodnotící konzistentnost účinku byly u pacientů léčeny 4 záchvaty migrény lasmiditanem 100 mg, 200 mg nebo kontrolou (studie CENTURION). V kontrolní skupině obdrželi pacienti jednu dávku lasmiditanu 50 mg k léčbě buď třetího nebo čtvrtého záchvatu a placebo k léčbě ostatních záchvatů. Zařazenou populaci tvořily převážně ženy (84 %) a průměrný věk byl 41,4 let. Pacienti měli průměrně 4,9 záchvatů migrény za měsíc v průběhu 3 měsíců před zařazením a průměrné celkové skóre MIDAS 31,9. Ze studie nebyli vyřazeni pacienti s kardiovaskulárním onemocněním a 58,5 % pacientů mělo kromě migrény ≥ 1 kardiovaskulární rizikový faktor, mezi něž patřil věk > 40 let (52,8 %), vysoký celkový cholesterol (10,8 %), vysoký krevní tlak / hypertenze (16,9 %) a diabetes v anamnéze (3,1 %). Celkem 28,8 % pacientů mělo současně předepsány preventivní léčivé přípravky proti migréně a 65,0 % již užilo triptan. Nejvíce obtěžujícím příznakem (MBS) byla fotofobie (39,7 %), následovaná nauzeou (31,9 %) a fonofobií (19,3 %).

Koprimárnými cílovými ukazateli byly podíl pacientů, kteří byli bez bolesti po 2 hodinách po dávce po prvním záchvatu, a podíl pacientů, kteří byli bez bolesti alespoň při 2 ze 3 záchvatů, v porovnání s placebem.

Studie splnila svůj primární a všechny hlavní sekundární cílové ukazatele. U obou dávek 100 mg a 200 mg lasmiditanu bylo prokázáno statisticky a klinicky významné zlepšení podílu pacientů, u nichž bylo dosaženo stavu bez bolesti, úlevy od bolesti (snížení závažnosti bolesti z výchozí středně těžké až těžké na mírnou až žádnou nebo z mírné na žádnou), stavu bez MBS, za 2 hodiny po podání léčby a udržení stavu bez bolesti po 24 hodinách (viz tabulka 3). Čas nástupu stavu bez bolesti je uveden na obrázku 2. Nástup úlevy od bolesti postupoval dle stejného vzorce jako stav bez bolesti při dávce 50 mg a 100 mg a byl pozorováno dříve, ve 30 minutách, při dávce 200 mg (22,4 % u 200 mg vs. 14,0 % u placeba; $p = 0,001$).

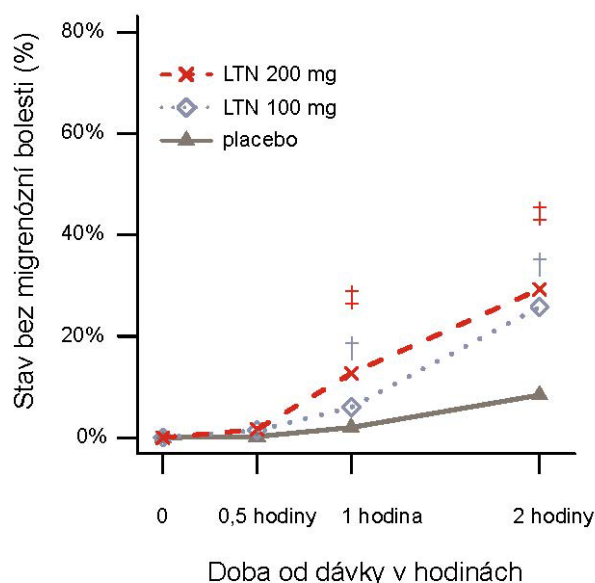
U obou dávek byla prokázána konzistentnost účinku se statisticky a klinicky významným zlepšením podílu pacientů, u nichž bylo dosaženo stavu bez bolesti a úlevy od bolesti alespoň ve 2 ze 3 záchvatů (viz tabulka 3).

Tabulka 3. Studie CENTURION: Souhrn údajů týkajících se účinnosti

	lasmiditan		
	100 mg n = 419	200 mg n = 434	Placebo n = 443
Cílové ukazatele týkající se jednoho záchvatu (ITT)			
Stav bez bolesti 2 hodiny po podání dávky v průběhu prvního záchvatu			
Respondéři (%)	25,8	29,3	8,4
Hodnota p versus placebo	< 0,001	< 0,001	
Úleva od bolesti 2 hodiny po podání dávky v průběhu prvního záchvatu			
Respondéři (%)	65,4	65,2	41,3
Hodnota p versus placebo	< 0,001	< 0,001	
Setrvalý stav bez bolesti až 24 hodin po podání dávky v průběhu prvního záchvatu			
Respondéři (%)	13,6	17,3	4,3
Hodnota p versus placebo	< 0,001	< 0,001	
Stav bez MBS za 2 hodiny po podání dávky v průběhu prvního záchvatu			
	n = 376	n = 395	n = 396
Respondéři (%)	40,4	39,0	28,0
Hodnota p versus placebo	< 0,001	0,001	
Cílové ukazatele týkající se konzistentnosti (ITT konzistentnosti)			
Stav bez bolesti 2 hodiny po podání dávky v alespoň 2 ze 3 záchvatů			
	n = 340	n = 336	n = 373
Respondéři (%)	14,4	24,4	4,3
Hodnota p versus placebo	< 0,001	< 0,001	
Úleva od bolesti 2 hodiny po podání dávky v alespoň 2 ze 3 záchvatů			
	n = 332	n = 333	n = 320
Respondéři (%)	62,3	66,7	36,9
Hodnota p versus placebo	< 0,001	< 0,001	

Zkratky: ITT = úmysl léčit (intent to treat)

Obrázek 2. Podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo stavu bez migrenózní bolesti do 2 hodin ve studii CENTURION.



‡ Statistická významnost pro 200 mg LTN vs. placebo; † Statistická významnost pro 100 mg LTN vs. placebo

Zkratky: LTN = lasmiditan

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem RAYVOW u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě migrenózních bolestí hlavy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se lasmiditan rychle vstřebává s mediánem t_{max} 1,8 hodin. U pacientů s migrénou se farmakokinetika lasmiditanu nelišila v průběhu záchvatu migrény a v průběhu období mezi záchvaty. V rozmezí klinické dávky 50 až 200 mg se na základě farmakokinetické populační analýzy předpokládá, že absolutní biologická dostupnost bude 50 % až 58 %. Při souběžném podávání lasmiditanu se stravou s vysokým obsahem tuku došlo ke zvýšení průměrných hodnot C_{max} lasmiditanu a AUC o 22 %, respektive 19 % a medián t_{max} byl opožděn o 1 hodinu. Nepředpokládá se, že tento rozdíl v expozici bude klinicky významný. Ve studiích klinické účinnosti byl lasmiditan podáván bez ohledu na potravu.

Distribuce

Vazba lasmiditanu na lidské plazmatické proteiny je přibližně 55 % až 60 % a v rozmezí 15 až 500 ng/ml nezávisí na koncentraci. Odhadovaný průměrný distribuční objem byl 304 l.

Biotransformace

Lasmiditan je metabolizován v játrech a mimo játra primárně jinými enzymy než CYP, přičemž hlavní dráhou je redukce ketonů na metabolit S-M8. Metabolismu lasmiditanu se neúčastnily následující

enzymy: MAO-A, MAO-B, flavin-monooxygenáza 3, CYP450-reduktáza, xanthinoxidáza, alkoholdehydrogenáza, aldehyddehydrogenáza a aldo/ketoreduktázy.

Lasmiditan je také oxidován v piperidinovém kruhu na metabolit M7. V porovnání s lasmiditanem jsou metabolity farmakologicky inaktivní. Lasmiditan je *in vitro* substrátem pro P-gp.

Lasmiditan a jeho hlavní metabolity jsou *in vitro* induktory enzymů CYP. Lasmiditan *in vitro* inhibuje CYP2D6. Lasmiditan a jeho hlavní metabolity nejsou inhibitory MAO-A. Lasmiditan *in vitro* inhibuje efluxní transportéry P-gp, BCRP a OCT1. Lasmiditan *in vitro* inhibuje renální transportéry OCT2, MATE1 a MATE2-K.

Klinická studie lékových interakcí naznačuje, že lasmiditan je slabým inhibitorem P-gp (viz bod 4.5).

Eliminace

Lasmiditan byl eliminován s geometrickým průměrem hodnoty $t_{1/2}$ přibližně 5,7 hodin. Při denním podávání nebyla pozorována žádná kumulace lasmiditanu. Odhadovaná průměrná celková tělesná clearance byla 66,2 l/hod. Lasmiditan má v rozmezí klinických dávek 50 až 200 mg obecně lineární farmakokinetiku. Je primárně eliminován metabolizací. Renální exkrece je minoritním způsobem clearance lasmiditanu, přibližně 3 % lasmiditanu je v nezměněné formě vylučováno močí. Metabolit S-M8 představuje přibližně 66 % dávky v moči, většina se objevuje do 48 hodin po podání dávky.

Speciální populace

Věk, pohlaví, rasa, etnicita a tělesná hmotnost

Věk, pohlaví, rasa, etnicita a tělesná hmotnost neměly významný vliv na expozici v populační farmakokinetické analýze lasmiditanu. Ve studii mělo pohlaví účinek na farmakokinetiku lasmiditanu; u žen byla vyšší C_{max} (~ 20–30 %) a AUC (~ 30 %) v porovnání s muži nezávisle na tom, zda byl lasmiditan podán po jídle nebo nalačno. V závislosti na věku, pohlaví, rase, etnicitě ani tělesné hmotnosti není třeba úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

Při podání lasmiditanu subjektům s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) byla prokázána o 18 % vyšší expozice AUC(0–∞) a o 13 % vyšší C_{max} v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Nepředpokládá se, že by tento rozdíl v expozici byl klinicky významný. U pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není zapotřebí úprava dávky.

Porucha funkce jater

U subjektů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A, respektive B) byla expozice lasmiditanu o 11 %, respektive o 35 % vyšší [AUC(0–∞)] než u subjektů s normální funkcí jater. Hodnoty C_{max} byly u subjektů s mírnou až středně těžkou poruchou jater vyšší o 19 %, respektive 33 %. Nepředpokládá se, že by tento rozdíl v expozici byl klinicky významný. U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není zapotřebí úprava dávky. Použití lasmiditanu nebylo hodnoceno u subjektů s těžkou poruchou funkce jater, a proto není pro tuto populaci doporučováno.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita byla hodnocena ve dvouleté studii u potkanů a v šestiměsíční studii u transgenních myší. U potkanů byl pozorován nárůst úmrtí souvisejících s nádorem hypofýzy u samců potkanů. Relevance těchto zjištění z hlediska rizika pro člověka není známa. U myší nebyl pozorován žádný důkaz karcinogenity.

Lasmiditan nebyl genotoxický na základě výsledků Amesova testu u bakterií, studie chromozomové aberace v ovariálních buňkách křečička čínskému a mikronukleových testů u myší.

Vývojová a reprodukční toxicita

Ve studiích u potkanů se neprojeví žádné účinky na fertilitu samců ani samic.

Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů a králíků se objevilo snížení tělesné hmotnosti plodu a změny skeletu. U králíků bylo pozorováno mírné zvýšení postimplantačních ztrát (embryofetální mortality) a s nízkou incidencí se objevily kardiovaskulární defekty (malformace) plodu. Expozice při dávkách, při nichž nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky, 175 mg/kg/den (u potkanů) a 75 mg/kg/den (u králíků), byly přibližně 37krát, respektive 1,5krát vyšší než u lidí při dávce 200 mg.

V pre- a postnatální studii u potkanů se při nejvyšší testované dávce 225 mg/kg/den objevila prodloužená gestace a porod, vyšší počet mrtvě narozených mláďat a vyšší četnost postnatálních úmrtí. Při takto vysoké expozici bylo snížení průměrné tělesné hmotnosti mláďat F1 generace pozorované u obou pohlaví před odstavením zachováno v průběhu fáze dospívání generace F1 a nebylo napraveno. Expozice při dávce 150 mg/kg/den, při níž nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky, byla odhadnuta jako dávka >19krát vyšší než expozice u lidí při dávce 200 mg.

Všechny účinky se objevily při pro matku toxických expozicích, které přesáhly expozici u lidí při dávce 200 mg.

Studie na zvířatech ukázaly, že lasmiditan a/nebo jeho metabolity byly vylučovány do mléka laktujících samic potkana.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza
sodná sůl kroskarmelózy
magnesium-stearát
předbobtnalý škrob
natrium-lauryl-sulfát

Potah tablety (50 mg a 200 mg)

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastek
černý oxid železitý (E172)

Potah tablety (100 mg)

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastek
černý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polychlorotrifluoroethylen/polyvinylchlorid (PCTFE/PVC) perforované blistry s jednotkovou dávkou uzavřené hliníkovou fólií v balení po 2 × 1, 4 × 1, 6 × 1, 12 × 1 a 16 × 1 potahované tablety.

Polyvinylchlorid (PVC) perforované blistry s jednotkovou dávkou uzavřené hliníkovou fólií v balení po 2 × 1, 4 × 1, 6 × 1, 12 × 1 a 16 × 1 potahované tablety.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

RAYVOW 50 mg potahované tablety

EU/1/21/1587/001
EU/1/21/1587/002
EU/1/21/1587/003
EU/1/21/1587/004
EU/1/21/1587/005
EU/1/21/1587/006
EU/1/21/1587/007
EU/1/21/1587/008
EU/1/21/1587/009
EU/1/21/1587/010

RAYVOW 100 mg potahované tablety

EU/1/21/1587/011
EU/1/21/1587/012
EU/1/21/1587/013
EU/1/21/1587/014
EU/1/21/1587/015
EU/1/21/1587/016
EU/1/21/1587/017
EU/1/21/1587/018
EU/1/21/1587/019
EU/1/21/1587/020

RAYVOW 200 mg potahované tablety

EU/1/21/1587/021
EU/1/21/1587/022
EU/1/21/1587/023
EU/1/21/1587/024
EU/1/21/1587/025
EU/1/21/1587/026
EU/1/21/1587/027
EU/1/21/1587/028
EU/1/21/1587/029
EU/1/21/1587/030

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. srpna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
Alcobendas
Madrid
28108
Španělsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO POTAHOVANÉ TABLETY 50 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RAYVOW 50 mg potahované tablety
lasmiditan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg lasmiditanu (jako sukcinát).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

2 x 1 potahovaná tableta
4 x 1 potahovaná tableta
6 x 1 potahovaná tableta
12 x 1 potahovaná tableta
16 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

V průběhu alespoň 8 hodin po každé dávce neříd'te ani neobsluhujte stroje.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nizozemsko.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1587/001 (2 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/002 (4 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/003 (6 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/004 (12 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/005 (16 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/006 (2 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/007 (4 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/008 (6 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/009 (12 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/010 (16 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)

13. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

RAYVOW 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO POTAHOVANÉ TABLETY 50 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RAYVOW 50 mg tablety
lasmiditan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO POTAHOVANÉ TABLETY 50 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RAYVOW 100 mg potahované tablety
lasmiditan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg lasmiditanu (jako sukcinát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

2 x 1 potahovaná tableta
4 x 1 potahovaná tableta
6 x 1 potahovaná tableta
12 x 1 potahovaná tableta
16 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

V průběhu alespoň 8 hodin po každé dávce neříd'te ani neobsluhujte stroje.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD, Nizozemsko.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1587/011 (2 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/012 (4 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/013 (6 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/014 (12 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/015 (16 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/016 (2 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/017 (4 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/018 (6 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/019 (12 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/020 (16 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

RAYVOW 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO POTAHOVANÉ TABLETY 100 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RAYVOW 100 mg tablety
lasmiditan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO POTAHOVANÉ TABLETY 200 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RAYVOW 200 mg potahované tablety
lasmiditan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 200 mg lasmiditanu (jako sukcinát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

2 x 1 potahovaná tableta
4 x 1 potahovaná tableta
6 x 1 potahovaná tableta
12 x 1 potahovaná tableta
16 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

V průběhu alespoň 8 hodin po každé dávce neříd'te ani neobsluhujte stroje.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nizozemsko.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1587/021 (2 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/022 (4 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/023 (6 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/024 (12 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/025 (16 x 1 potahovaná tableta PCTFE/PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/026 (2 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/027 (4 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/028 (6 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/029 (12 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)
EU/1/21/1587/030 (16 x 1 potahovaná tableta PVC/alu blistr)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

RAYVOW 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR PRO POTAHOVANÉ TABLETY 200 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RAYVOW 200 mg tablety
lasmiditan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

RAYVOW 50 mg potahované tablety
RAYVOW 100 mg potahované tablety
RAYVOW 200 mg potahované tablety
lasmiditan

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek RAYVOW a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek RAYVOW užívat
3. Jak se přípravek RAYVOW užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek RAYVOW uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek RAYVOW a k čemu se používá

Přípravek RAYVOW obsahuje léčivou látku lasmiditan, která se používá k léčbě bolesti hlavy při záchvatu migrény s auroou nebo bez aury u dospělých.

Přípravek RAYVOW pomáhá snížit anebo odstranit bolest a další příznaky spojené s migrenózní bolestí hlavy. Úlevu od bolesti můžete pocítit již za 30 minut od užití přípravku RAYVOW.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek RAYVOW užívat

Neužívejte přípravek RAYVOW

- jestliže jste alergický(á) na lasmiditan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

V průběhu 8 hodin po užití každé dávky přípravku RAYVOW neprovozujte činnosti vyžadující Vaši úplnou pozornost, jako je řízení dopravních prostředků nebo obsluha strojů, a to ani v případě, pokud máte pocit, že je Vám natolik dobře, že můžete, protože přípravek může Vaši schopnost řídit nebo bezpečně obsluhovat stroje ovlivnit. Pokud tak nemůžete učinit, přípravek RAYVOW nesmíte užívat.

Před užitím přípravku RAYVOW se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- užíváte léčivé přípravky, které zvyšují hladinu serotoninu (viz „Další léčivé přípravky a přípravek RAYVOW“). Tyto léčivé přípravky zvyšují riziko nežádoucích účinků, jako je např. serotoninový syndrom (vzácná reakce, která může vyvolat změny duševního stavu, jako je vnímání neexistujících zrakových vjemů (halucinace), neklid nebo bezvědomí, rychlý srdeční

- tep, změny krevního tlaku, vysoká tělesná teplota, zatuhlé svaly, potíže s chůzí, pocit na zvracení, zvracení nebo průjem).
- užíváte jiné léčivé přípravky nebo látky, které mohou vyvolat ospalost, jako jsou např. prášky na spaní, léčivé přípravky k léčbě psychiatrických onemocnění nebo alkohol.
 - jste někdy byl(a) závislý(á) na jakémkoli léčivém přípravku na předpis, na alkoholu nebo na jiných drogách.

Budete-li opakovaně používat jakékoli léčivé přípravky k léčbě migrény v průběhu několika dní nebo týdnů, může to způsobit dlouhodobé každodenní bolesti hlavy. Máte-li tyto potíže, sdělte to svému lékaři. Je možné, že budete muset léčbu na nějakou dobu vysadit.

Děti a dospívající

Přípravek RAYVOW se nesmí podávat pacientům mladším 18 let, neboť není k dispozici dostatečné množství informací, jak přípravek v této věkové skupině účinkuje.

Další léčivé přípravky a přípravek RAYVOW

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Svého lékaře nebo lékárníka před užitím přípravku RAYVOW informujte zejména tehdy, pokud užíváte:

- léčivé přípravky, které zpomalují srdeční frekvenci, např. propranolol,
- léčivé přípravky které zvyšují hladinu serotoninu (včetně SSRI, SNRI, tricyklická antidepresiva, inhibitory monoaminoxidázy [IMAO] nebo triptany),
- digoxin (používaný k léčbě srdečních poruch).

Přípravek RAYVOW s alkoholem

Při konzumaci alkoholu v průběhu užívání přípravku RAYVOW je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Není známo, zda přípravek RAYVOW může ohrozit Vaše dítě před narozením. Přípravek RAYVOW se v průběhu těhotenství nedoporučuje.

Pokud kojíte, poraďte se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Není známo, zda lasmiditan přechází do mateřského mléka. Doporučuje se nekojit 24 hodin po léčbě, aby bylo množství lasmiditanu, které bude předáno Vašemu dítěti, co nejmenší.

Není známo, zda lasmiditan ovlivňuje plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek RAYVOW ovlivňuje Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. V průběhu alespoň 8 hodin po užití každé dávky přípravku RAYVOW neprovozujte činnosti vyžadující Vaši úplnou pozornost, jako je řízení dopravních prostředků nebo obsluha strojů, a to ani v případě, pokud máte pocit, že je Vám natolik dobře, že můžete. Pokud tak nemůžete učinit, přípravek RAYVOW neužívejte.

Přípravek RAYVOW obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek RAYVOW užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Doporučená úvodní dávka lasmiditanu je 100 mg. Váš lékař rozhodne, jaká dávka lasmiditanu je pro Vás vhodná.
- Pokud se u Vás po užití první tablety nedostaví stav bez bolesti, neužívejte při daném záchvatu druhou tabletu, protože pravděpodobně nebude účinná.
- Pokud po užití první tablety o dávce 50 mg nebo 100 mg migréna úplně odezní a poté se vrátí, můžete si vzít druhou tabletu stejné síly, ale ne dříve než 2 hodiny po první dávce.
- V průběhu 24 hodin neužívejte více než 200 mg lasmiditanu.
- Pokud u Vás po užití dávky 100 mg nedojde k úlevě od migrény nebo se objeví nežádoucí účinky, poraďte se se svým lékařem. Může doporučit vyšší (200 mg) nebo nižší (50 mg) dávku.

Použití u dětí a dospívajících a pacientů s poruchou funkce ledvin

Přípravek RAYVOW se nedoporučuje u dětí a dospívajících (mladších 18 let) a u pacientů se závažným onemocněním jater.

Způsob podání

Přípravek RAYVOW je určen k podání ústy. Vezměte si tabletu a zapijte ji vodou ve fázi bolesti hlavy v průběhu záchvatu migrény. Tabletou můžete užít s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku RAYVOW, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku RAYVOW, než jste měl(a), neprodleně se obraťte na svého lékaře. Mohou se u Vás objevit některé nežádoucí účinky popsané v bodě 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek RAYVOW

Přípravek RAYVOW je určen k akutní léčbě bolestí hlavy při migréně a užívá se jen v případě potřeby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobě jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás po užití tohoto přípravku objeví kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, **neprodleně to sdělte svému lékaři**:

- alergické reakce včetně vyrážky a otoku očních víček, obličeje nebo rtů (četnost méně častá),
- známky a příznaky serotoninového syndromu, vzácné reakce, která může vyvolat změny duševního stavu, jako je vnímání neexistujících zrakových vjemů (halucinace), neklid nebo bezvědomí, rychlý srdeční tep, změny krevního tlaku, vysoká tělesná teplota, ztuhlé svaly, potíže s chůzí, příznaky zažívacích potíží jako jsou pocit na zvracení, zvracení nebo průjem.

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- závrať.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- pocit ospalosti,
- pocit únavy,
- mravenčení nebo brnění na kůži,
- nevolnost,
- necitlivost,
- pocit celkové nepohody,
- pocit točení hlavy a ztráta rovnováhy,
- svalová slabost,
- obtíže při kontrole pohybu, např. ztráta koordinace,
- abnormální pocity,
- zvracení,
- nekvalitní spánek,
- pocit bušení srdce v hrudi např. palpitace,
- problémy se zrakem, např. rozmazané vidění.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- pocit neklidu nebo neschopnost sedět či stát v klidu,
- chvění nebo třes,
- pocit úzkosti,
- pocit horka nebo chladu,
- svalové křeče,
- pocit malátnosti,
- nepříjemný pocit v paži nebo dolní končetině,
- potíže se soustředěním,
- změny myšlení, např. ztráta paměti nebo zamlžené myšlení,
- pocit, že mysl nepracuje správně,
- potíže s řečí, např. nesrozumitelná řeč,
- zmatenost,
- nepříjemný pocit na hrudi,
- extrémně šťastná nebo vzrušená nálada,
- vnímání neexistujících zrakových či sluchových vjemů,
- dušnost nebo potíže s dýcháním.

Lasmiditan byl v hodinách po podání dávky spojen se snížením srdeční frekvence (průměrně o 5 až 10 úderů za minutu) a malým zvýšením krevního tlaku.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek RAYVOW uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek RAYVOW obsahuje

- **Léčivou** látkou je lasmiditan.
 - o RAYVOW 50 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg lasmiditanu (jako sukcinát).
 - o RAYVOW 100 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg lasmiditanu (jako sukcinát).
 - o RAYVOW 200 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg lasmiditanu (jako sukcinát).
- **Dalšími** složkami jsou: sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát, mikrokrystalická celulóza, natrium-lauryl-sulfát, předbobtnalý škrob.
 - o 50 mg a 200 mg barevná směs šedivá: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastek, černý oxid železitý (E172).
 - o 100 mg barevná směs fialová: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastek, černý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek RAYVOW vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek RAYVOW je dostupný ve 3 silách: 50 mg, 100 mg a 200 mg

- Potahované tablety o síle 50 mg jsou světle šedé, oválné s vyraženým nápisem „4312“ na jedné straně a „L-50“ na druhé straně.
- Potahované tablety o síle 100 mg jsou světle fialové, oválné s vyraženým nápisem „4491“ na jedné straně a „L-100“ na druhé straně.
- Potahované tablety o síle 200 mg jsou šedé, oválné s vyraženým nápisem „4736“ na jedné straně a „L-200“ na druhé straně.

Přípravek RAYVOW je dostupný v perforovaných blistrech z polychlorotrifluoroethylenu/polyvinylchloridu (PCTFE/PVC) a polyvinylchloridu (PVC) uzavřených hliníkovou fólií s jednotkovou dávkou v balení po 2 × 1, 4 × 1, 6 × 1, 12 × 1 a 16 × 1 potahované tablety. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Eli Lilly Nederland B.V.,
Orteliuslaan 1000,
3528 BD Utrecht,
Nizozemsko

Výrobce

Lilly S.A.,
Avda. de la Industria, 30,
28108 Alcobendas,
Madrid,
Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf.: +45 45 26 60 00

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel. + 0800 3384 726 (+49 (0) 8920 400 2210)
dproc.germany@organon.com

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France
Tél: +33-(0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39-055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>