

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

RAYVOW® 50 mg filmom obalené tablety
RAYVOW® 100 mg filmom obalené tablety
RAYVOW® 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

RAYVOW 50 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 mg lasmiditanu (vo forme sukcinátu).

RAYVOW 100 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lasmiditanu (vo forme sukcinátu).

RAYVOW 200 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lasmiditanu (vo forme sukcinátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

RAYVOW 50 mg filmom obalené tablety

Bledosivá, oválna tableta s rozmermi 8,9 x 4,9 mm, s vyrazeným nápisom „4312“ na jednej strane a „L-50“ na druhej.

RAYVOW 100 mg filmom obalené tablety

Bledofialová, oválna tableta s rozmermi 11,2 x 6,15 mm, s vyrazeným nápisom „4491“ na jednej strane a „L-100“ na druhej.

RAYVOW 200 mg filmom obalené tablety

Sivá, oválna tableta s rozmermi 14,1 x 7,75 mm, s vyrazeným nápisom „4736“ na jednej strane a „L-200“ na druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

RAYVOW je indikovaný na akútnu liečbu bolesti hlavy pri záchvatoch migrény s aurou alebo bez aury u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčanou úvodnou dávkou u dospelých na akútnu liečbu záchvatov migrény je vo všeobecnosti 100 mg lasmiditanu. Ak je to potrebné, dávka sa môže zvýšiť na 200 mg pre väčšiu účinnosť, alebo sa môže znížiť na 50 mg pre lepšiu znášanlivosť.

Ak sa migrénová bolesť hlavy zopakuje v priebehu 24 hodín od počiatočnej odpovede po užití 50 mg alebo 100 mg lasmiditanu, môže sa užiť druhá dávka rovnakej sily. Druhá dávka sa nemá užívať do 2 hodín od podania počiatočnej dávky.

V priebehu 24 hodín sa nemá užiť viac ako 200 mg.

Ak sa u pacienta neprejaví odpoveď na prvú dávku, je nepravdepodobné, že druhá dávka bude pri tom istom záchvate prospešná.

Lasmiditan sa môže užívať s jedlom aj bez jedla.

Starší pacienti (> 65 rokov)

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa úprava dávky nevyžaduje.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa použitie lasmiditanu neskúmalo, a preto sa pre túto skupinu pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lasmiditanu u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 18 rokov ešte nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Použitie lasmiditanu na liečbu migrény u detí vo veku do 6 rokov nie je relevantné.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na centrálnu nervovú sústavu (CNS) a zhoršená schopnosť vedenia vozidla

Lasmiditan je spojený s nežiaducimi reakciami na CNS. V štúdiu simulovaného vedenia vozidla u zdravých subjektov lasmiditan významne narúšal schopnosť viesť vozidlo (pozri časť 4.7). Je potrebné pacientov upozorniť, aby nevedli vozidlo ani nevykonávali iné činnosti vyžadujúce zvýšenú pozornosť najmenej 8 hodín po užití každej dávky lasmiditanu, aj keď sa na to dostatočne dobre cítia. Pacienti, ktorí nedodržiavajú tieto usmernenia, nesmú užívať lasmiditan.

Sérotonínový syndróm

Sérotonínový syndróm bol hlásený a môže sa vyskytovať pri užívaní lasmiditanu alebo ak sa podáva s ďalšími sérotonergickými liekmi [napr. selektívnymi inhibítormi vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI), tricyklickými antidepresívami (tricyclic antidepressants, TCA) a inhibítormi monoaminoxidázy (MAO)]. Klinické skúsenosti s používaním lasmiditanu a triptánov v blízkej časovej nadväznosti sú obmedzené. Riziká vzniku sérotonínového syndrómu môžu byť aditívne. Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu (napr. nepokoj, halucinácie, kómu), autonómnou nestabilitu (napr. tachykardiu, labilný krvný tlak, hypertermiu), neuromuskulárne prejavy (napr. hyperreflexiu, poruchu koordinácie), a/alebo gastrointestinálne prejavy a príznaky (napr. nauzeu, vracanie, hnačku). Tieto reakcie môžu byť závažné. Príznaky sa obvykle začínajú objavovať v priebehu minút až hodín po podaní novej alebo vyššej dávky sérotonergických liekov. Ak je súbežná liečba inými sérotonergickými liekmi klinicky odôvodnená, odporúča sa vhodné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky. Pri podozrení na sérotonínový syndróm sa má liečba lasmiditanom ukončiť.

Látky tlmiace CNS

Vzhľadom na sedatívny potenciál lasmiditanu, ako aj jeho potenciál vyvolávať kognitívne a/alebo neuropsychiatrické nežiaduce reakcie, v kombinácii s alkoholom alebo inými látkami tlmiacimi CNS sa má lasmiditan používať opatrne.

Možnosti nesprávneho používania alebo zneužívania liekov

V štúdií vykonanej u ľudí zameranej na potenciál zneužívania liekov rekreačnými užívateľmi drog sa jednorazové 100 alebo 200 mg dávky lasmiditanu spájali s vyššou obľubou užívania ako placebo. V inej štúdií sa nevyskytol žiadny dôkaz o fyzických abstinenčných príznakoch u zdravých jedincov po náhlom prerušení po 7 dňoch podávania. U pacientov sa má vyhodnotiť riziko zneužívania liekov a majú byť sledovaní na prejavy nesprávneho užívania alebo zneužívania lasmiditanu.

Bolesť hlavy z nadmerného užívania liekov (MOH - medication overuse headache)

Nadmerné užívanie akéhokoľvek typu liekov na bolesti hlavy môže tieto bolesti zhoršiť. Ak takáto situácia nastane alebo sa vyskytne podozrenie, je potrebné vyhľadať lekársku pomoc a liečba sa má ukončiť. Diagnóza MOH sa má zväžiť u pacientov, ktorí majú časté alebo každodenné bolesti hlavy napriek (alebo kvôli) pravidelnému užívaniu liekov na bolesť hlavy.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky znižujúce srdcovú frekvenciu

Lasmiditan sa spája so znížením srdcovej frekvencie (SF). Propranolol a lasmiditan spolu znížili SF o priemerné maximum 19,3 úderov za minútu (t.j. ďalšie zníženie o 5,1 bpm v porovnaní s propranololom samotným). Toto je potrebné vziať do úvahy u pacientov, u ktorých môže tento rozsah poklesu SF vyvolávať obavy, vrátane pacientov užívajúcich lieky znižujúce srdcovú frekvenciu.

Sérotonergické lieky

Súbežné podávanie lasmiditanu a liekov (napr. SSRI, SNRI, TCA), ktoré zvyšujú hladinu sérotonínu, môže zvyšovať riziko sérotonínového syndrómu. Klinické skúsenosti s používaním lasmiditanu

a triptánov v blízkej časovej nadväznosti sú obmedzené. Riziká vzniku sérotonínového syndrómu môžu byť aditívne. Odporúča sa opatrnosť (pozri časť 4.4).

Možný vplyv lasmiditanu na iné lieky

Každodenné podávanie lasmiditanu nemenilo PK midazolamu, kofeínu ani tolbutamidu, čo sú substráty CYP3A, CYP1A2 a CYP2C9, v uvedenom poradí. Súbežné podávanie lasmiditanu so sumatriptánom (substrát IMAO-A a OCT1) alebo s propranololom (substrát CYP2D6) nevedlo k žiadnym klinicky významným zmenám v expozícii týmto liekom. Po jednorazovej dávke lasmiditanu sa renálny klírens kreatinínu v priebehu 24 hodín v porovnaní s placebom mierne znížil (11 %), bezo zmien v hodnote glomerulárnej filtrácie (GFR).

Lasmiditan je *in vitro* inhibítor P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (breast cancer resistant protein, BCRP). V štúdií liekových interakcií lasmiditan zvýšil systémovú expozíciu súbežne podávaného dabigatranu (substrátu P-gp) približne o 25 %. Preto ak sa RAYVOW podáva so substrátmi P-gp, ktoré majú úzky terapeutický index (ako je digoxín), zvýšenie systémovej expozície súbežne podávaného lieku môže byť klinicky významné (pozri časť 5.2). V tej istej štúdií sa nepozorovala žiadna významná zmena vo farmakokinetike rosuvastatínu (substrátu BCRP) pri súbežnom podávaní s lasmiditanom.

Možný vplyv iných liekov na lasmiditan

Pri súbežnom podávaní lasmiditanu s dabigatran-etexilátom, rosuvastatínom, sumatriptánom alebo propranololom nebola pozorovaná žiadna zmena PK lasmiditanu. Na základe jeho dráh metabolického klírensu je nepravdepodobné, že by inhibítory alebo induktory CYP mali vplyv na expozíciu lasmiditanu. Pri súbežnom podávaní s topiramátom (induktor CYP3A4 a inhibítor CYP2C19) nebola zaznamenaná žiadna zmena v PK lasmiditanu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o použití lasmiditanu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Účinky lasmiditanu na vývoj ľudského plodu nie sú známe. RAYVOW sa neodporúča užívať počas gravidity.

Dojčenie

Lasmiditan a/alebo jeho metabolity sa vylučovali do mlieka laktujúcich potkanov (pozri časť 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje o prítomnosti lasmiditanu v ľudskom materskom mlieku, o účinkoch lasmiditanu na dojčené dieťa ani o vplyve lasmiditanu na produkciu mlieka.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu RAYVOWOM sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. Expozíciu novorodenca môžeme minimalizovať zamedzením dojčenia počas 24 hodín od liečby.

Fertilita

Nie je známe, či má lasmiditan vplyv na ľudský reprodukčný potenciál. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiaden vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lasmiditan má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Schopnosť viesť vozidlo sa hodnotila pomocou počítačovej simulácie jazdy. Primárnym meraným ukazovateľom bol rozdiel oproti placebo v štandardnej odchýlke laterálnej polohy (SDLP - Standard Deviation of Lateral Position), ukazovateľ schopnosti viesť vozidlo. Podanie jednej 50 mg, 100 mg alebo 200 mg dávky

lasmiditanu významne narušilo schopnosť osôb viesť vozidlo 90 minút od podania dávky. V ďalšej štúdii so 100 mg alebo 200 mg lasmiditanu nedosiahla schopnosť viesť vozidlo prah poruchy vedenia vozidla po 8 hodinách alebo neskôr od podania ktorejkoľvek dávky RAYVOWU.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby sa najmenej 8 hodín po užití každej dávky lasmiditanu nezúčastňovali aktivít vyžadujúcich zvýšenú pozornosť, ako napríklad obsluhu strojov alebo vedenia vozidla, dokonca ani vtedy, ak sa na to dostatočne dobre cítia. Pacienti, ktorí nedodržiavajú tieto usmernenia, nesmú užívať lasmiditan (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúcimi nežiaducimi reakciami sú závrat (19,9 %), somnolencia (7,8 %), únava (7,7 %), parestézia (6,8 %), nauzea (4,9 %), vertigo (2,6 %), hypestézia (2,5 %), a svalová slabosť (2,3 %). Väčšina nežiaducich účinkov vykazovala závislosť na dávke.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tejto tabuľke sú nežiaduce reakcie zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie výskytu. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Stupne frekvencie sú nasledovné: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Tabuľka č. 1. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť	
Psychické poruchy		spánkové abnormality	zmätenosť, halucinácie, euforická nálada, úzkosť, nepokoj	
Poruchy nervového systému	závrat	porucha koordinácie, parestézia, hypestézia, somnolencia	letargia, porucha pozornosti, kognitívna porucha, duševná porucha, triaška, rečové abnormality	sérotonínový syndróm
Poruchy oka		porucha zraku		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dýchavičnosť	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		vracanie, nauzea		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalová slabosť	svalový kŕč, diskomfort končatín	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		neobvyklý pocit, únava, malátnosť	diskomfort na hrudníku, pocit horúčavy alebo pocit chladu	

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zníženie srdcovej frekvencie

V klinicko-farmakologických štúdiách sa lasmiditan spájal so znížením srdcovej frekvencie o 5 až 10 bpm v porovnaní so znížením o 2-5 bpm pri placebe. Výskyt bradykardie (< 50 bpm a pokles oproti vstupným hodnotám ≥ 15 bpm) pozorovaný u pacientov liečených lasmiditanom bol 7 % u 50 mg, 3 % u 100 mg, 4 % u 200 mg a 1 % u placeba.

Zvýšenie krvného tlaku

Podanie jednej dávky lasmiditanu môže viesť k prechodnému zvýšeniu krvného tlaku. Jednu hodinu od podania 200 mg lasmiditanu bolo u zdravých dobrovoľníkov (nie starších) pozorované priemerné zvýšenie ambulantného systolického a diastolického tlaku oproti vstupným hodnotám o približne 2 - 3 mm Hg, v porovnaní so zvýšením o približne 1 mm Hg u placeba. U zdravých dobrovoľníkov vo veku vyššom ako 65 rokov bolo jednu hodinu od podania 200 mg lasmiditanu priemerné zvýšenie ambulantného systolického krvného tlaku oproti vstupným hodnotám 7 mm Hg, v porovnaní s priemerným zvýšením o 4 mm Hg u placeba. Do 2 hodín po užití lasmiditanu už nebolo žiadne zvýšenie priemerného krvného tlaku v porovnaní s placebom. Klinické údaje o užívaní lasmiditanu u pacientov s ischemickou chorobou srdca sú obmedzené.

Precitlivenosť

U pacientov liečených lasmiditanom sa vyskytli prípady hypersenzitivity vrátane angioedému, vyrážky a fotosenzitívnej reakcie. V klinických štúdiách bola precitlivenosť zaznamenaná u 0,1 % pacientov liečených lasmiditanom oproti žiadnym pacientom v skupine s placebom. Všetky prípady boli mierne až stredne závažné a vyskytovali sa v priebehu minút až jedného dňa od podania dávky lasmiditanu. Ak sa vyskytne vážna alebo závažná reakcia z precitlivenosti, musí sa začať s vhodnou liečbou a podávanie lasmiditanu sa má ukončiť.

Závrat

V klinických skúšaníach bol závrat najčastejšou nežiaducou reakciou, hlásenou u 19,9 % pacientov. Závažnosť bola spravidla mierna až stredne závažná (silné závraty 1,2 %) a sama ustupovala, so strednou hodnotou času do nástupu 0,7 hodiny a strednou hodnotou trvania 2 hodiny. U pacientov, ktorí hlásili závrat, neboli hlásené žiadne nehody ani zranenia. Frekvencia hlásenia závratov a iných častých nežiaducich účinkov pacientmi sa obvykle pri opakovanom podávaní znižuje.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním lasmiditanom sú z klinických skúšaní len obmedzené skúsenosti. V prípadoch hlásených ako predávkovanie sa vyskytli podobné nežiaduce účinky ako pri nižších dávkach, vrátane závratov, somnolencie, únavy, parestézie a hypestézie, ale nespájali sa so zvýšením závažnosti ani frekvencie výskytu. Pretože sa však v prípade predávkovania môžu vyskytovať nežiaduce reakcie, pacienti majú byť sledovaní na akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a má sa začať s vhodnou symptomatickou liečbou. Nie je známe žiadne antidotum pri predávkovaní lasmiditanom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, antimigreniká, ATC kód: N02CC08

Mechanizmus účinku

Lasmiditan je vysoko afinitný, centrálny penetrujúci agonista receptora 5-hydroxytriptamínu 1F (5-HT_{1F}). Presný mechanizmus účinku nie je známy, terapeutické účinky lasmiditanu v liečbe migrény však pravdepodobne zahŕňajú agonistické účinky na receptor 5-HT_{1F}, pokles uvoľňovania neuroeptidov a inhibíciu dráh bolesti, vrátane trojklaného nervu.

Farmakodynamické účinky

Vo väzbových štúdiách *in vitro* lasmiditan vykazoval > 440-násobnú selektivitu pre receptor 5-HT_{1F} oproti receptorom 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D}. Lasmiditan nezužuje *ex-vivo* ľudské koronárne artérie, *ex-vivo* ľudské vnútorné prsné artérie ani *ex-vivo* ľudské stredné meningeálne artérie, pravdepodobne kvôli svojej nízkej afinite k vazokonstrikčnému receptoru 5-HT_{1B}.

Elektrofyziológia srdca

V dôkladnej štúdii QT sa lasmiditan spájal s poklesom srdcovej frekvencie o 6 bpm v porovnaní s placebom a podávanie supratherapeutickej dávky 400 mg naznačovalo predĺženie QTc u žien. Analýzy podskupín naznačovali rozdiely súvisiace s pohlavím, pretože v podskupine žien bolo pozorované významnejšie predĺženie QTc. Keďže je ale najvyššia odporúčaná dávka obmedzená na 200 mg, neočakáva sa žiadny klinicky významný účinok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lasmiditanu sa skúmala v troch randomizovaných, placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách fázy 3 u dospelých pacientov (N = 5910). Do štúdií boli zaradení pacienti vo veku 18 rokov a starší s 3 - 8 záchvatmi migrény za mesiac a s aspoň stredne ťažkým postihnutím vplyvom migrény (skóre hodnotenia migrenového postihnutia - Migraine Disability Assessment (MIDAS) ≥ 11).

Štúdie skúmajúce jeden záchvat

V skupine pacientov zaradenej do štúdií s jedným záchvatom (SAMURAI a SPARTAN) boli najmä ženy (84 %) v priemernom veku 42,3 rokov. Tri mesiace pred zaradením do štúdie mali pacienti v priemere 5,2 záchvatov migrény za mesiac a priemerné celkové skóre MIDAS 31,7. Zo štúdie SAMURAI, nie však zo štúdie SPARTAN, boli vylúčení pacienti so známym ochorením koronárnych artérií, klinicky významnou arytmiou či nekontrolovanou hypertenziou. 78,3 % pacientov malo okrem migrény ešte aj ≥ 1 kardiovaskulárny rizikový faktor vrátane veku > 40 (54,2 %), nízkeho HDL-cholesterolu (31,1 %), vysokého krvného tlaku/hypertenzie (21,3 %), aktuálneho fajčenia (14,3 %), vysokého celkového cholesterolu (10,9 %) a anamnézy diabetu (5,9 %). 21,7 % pacientom boli predpísané preventívne lieky na migrénu a 37 % užívalo počas 3 mesiacov pred zaradením do štúdie triptán. Najneprijemnejším príznakom (MBS - most bothersome symptom) bola fotofóbia

(50,3 %), po nej nasledovala nauzea (22,2 %) a fonofóbia (20,6 %). V týchto štúdiách bola povolená druhá dávka skúšaného alebo iného lieku za 2 až 24 hodín po počiatočnej liečbe pri pretrvávajúcej alebo opakovanej migréne.

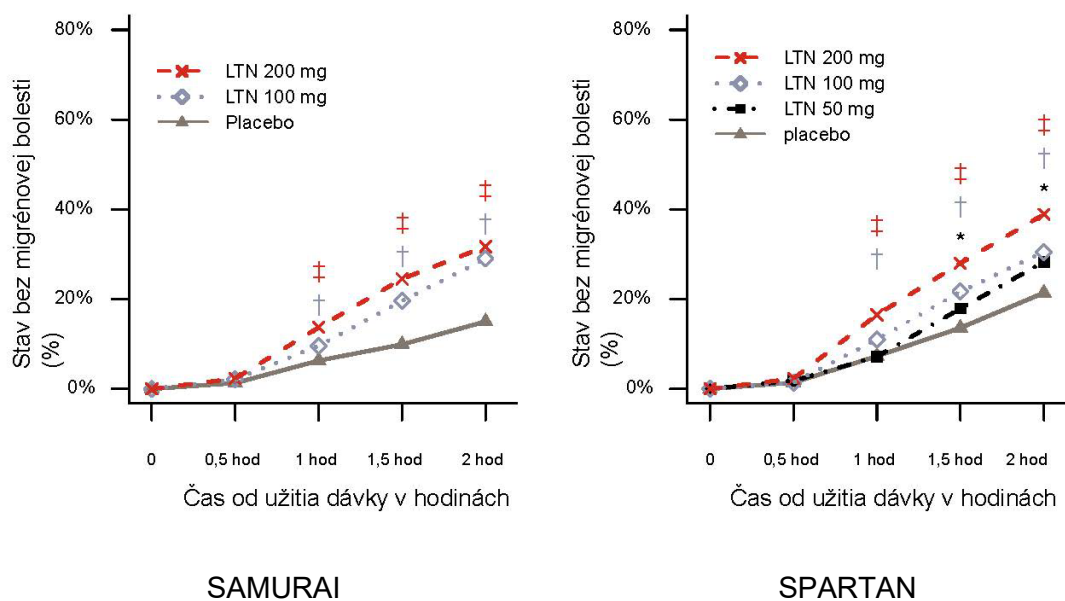
Primárnym a kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bolo percento pacientov bez bolesti a percento pacientov bez MBS 2 hodiny po liečbe, v porovnaní s placebom.

Obe štúdie splnili primárne aj kľúčové sekundárne ukazovatele. Všetky dávky lasmiditanu vykázali štatisticky signifikantné a klinicky významné zlepšenie v percentuálnom podiele pacientov dosahujúcich stav bez bolesti, stav bez MBS a úľavu od bolesti (definovanú ako zníženie závažnosti bolesti zo stredne závažnej alebo závažnej na začiatku liečby na miernu až žiadnu alebo z miernej na žiadnu) 2 hodiny po liečbe (pozri tabuľku č. 2). Čas nástupu stavu bez bolesti je uvedený na obrázku č. 1. Čas nástupu úľavy od bolesti mal u 50 mg a 100 mg rovnaký priebeh ako stav bez bolesti, kým odlišný priebeh v porovnaní s placebom bol u 200 mg dávky pozorovaný skôr, po 30 minútach (17,7 % u 200 mg oproti 11,6 % u placeba, $p = 0,004$ v štúdiu SAMURAI, 18,6 % u 200 mg oproti 14,7 % u placeba, $p = 0,014$ v štúdiu SPARTAN).

Tabuľka č. 2. Štúdie SAMURAI a SPARTAN: Zhrnutie údajov 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
Respondéri (%)	28,2	32,2	15,3	28,6	31,4	38,8	21,3
p-hodnota	< 0,001	< 0,001		0,006	< 0,001	< 0,001	
Bez MBS po 2 hodinách							
N	469	481	488	512	500	483	514
Respondéri (%)	40,9	40,7	29,5	40,8	44,2	48,7	33,5
p-hodnota	< 0,001	< 0,001		0,018	< 0,001	< 0,001	
Úľava od bolesti po 2 hodinách							
N	562	555	554	598	571	565	576
Respondéri (%)	54,1	54,6	39,2	55,5	59,7	60,7	44,9
p-hodnota	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Obrázok č. 1. Percento pacientov dosahujúcich stav bez migrénovej bolesti do 2 hodín v štúdiách SAMURAI a SPARTAN.



‡ Štatistický význam u 200 mg LTN oproti placebo; † Štatistický význam u 100 mg LTN oproti placebo; * Štatistický význam u 50 mg LTN oproti placebo
Skratky: LTN = lasmiditan

Štúdia konzistentnosti účinku

V štúdiu hodnotiacej konzistentnosť účinku boli pacienti liečení lasmiditanom 100 mg, 200 mg alebo kontrolnou liečbou počas 4 záchvatov migrény (štúdia CENTURION). V kontrolnej skupine pacienti dostávali jednu dávku lasmiditanu 50 mg na liečbu ich tretieho alebo štvrtého záchvatu a placebo na ostatné záchvaty. V populácii zaradenej do štúdie prevažovali ženy (84 %) v priemernom veku 41,4 rokov. Tri mesiace pred zaradením do štúdie mali pacienti priemerne 4,9 záchvatov migrény za mesiac a priemerné celkové skóre MIDAS 31,9. Zo štúdie neboli vylúčení pacienti s kardiovaskulárnymi ochoreniami a 58,5 % pacientov malo okrem migrény ≥ 1 faktor kardiovaskulárneho rizika vrátane veku > 40 rokov (52,8 %), vysokého celkového cholesterolu (10,8 %), vysokého krvného tlaku/hypertenzie (16,9 %) a anamnézy diabetu (3,1 %). 28,8 % pacientov malo aktuálne predpísané preventívne lieky na migrénu a 65,0 % predtým užívalo triptán. MBS bola fotofóbia (39,7 %), po nej nasledovala nauzea (31,9 %) a fonofóbia (19,3 %).

Koprimárnymi koncovými ukazovateľmi bolo percento pacientov, ktorí boli 2 hodiny po podaní dávky bez bolesti po prvom záchvate a pacienti, ktorí boli bez bolesti aspoň pri 2 z 3 záchvatov, v porovnaní s placebom.

Štúdia splnila svoj primárny a všetky kľúčové sekundárne koncové ukazovatele. Obe dávky, 100 mg a 200 mg lasmiditanu, preukázali štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie percenta pacientov dosahujúcich 2 hodiny od liečby stav bez bolesti, úľavu od bolesti (zníženie závažnosti bolesti zo stredne závažnej alebo závažnej na začiatku liečby na miernu až žiadnu alebo z miernej na žiadnu), stav bez MBS a udržaný stav bez bolesti po 24 hodinách (pozri tabuľku č. 3). Čas nástupu stavu bez bolesti je uvedený na obrázku č. 2. Úľava od bolesti mala u 50 mg a 100 mg rovnaký priebeh ako stav bez bolesti a u dávky 200 mg bola pozorovaná skôr, po 30 minútach (22,4 % u 200 mg oproti 14,0 % u placebo, $p = 0,001$).

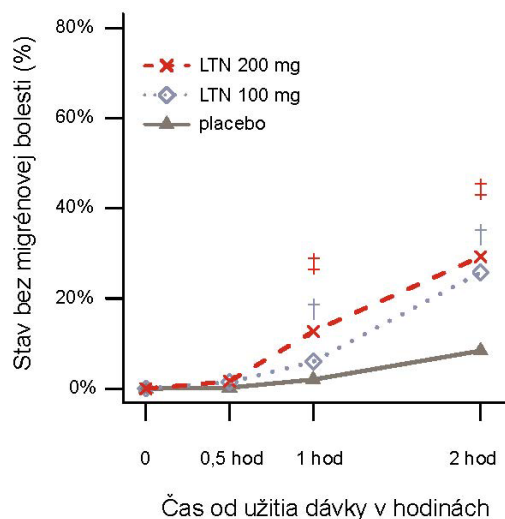
Obe dávky preukázali konzistentnosť účinku so štatisticky významným a klinicky významným zlepšením percenta pacientov dosahujúcich stav bez bolesti a úľavu od bolesti aspoň pri 2 z 3 záchvatov (pozri tabuľku č. 3).

Tabuľka č. 3. Štúdia CENTURION: Zhrnutie údajov o účinnosti

	lasmiditan		
	100 mg	200 mg	Placebo
Koncové ukazovatele jedného záchvatu (ITT)	N = 419	N = 434	N = 443
Stav bez bolesti po 2 hodinách po podaní dávky počas prvého záchvatu			
Respondéri (%)	25,8	29,3	8,4
p-hodnota oproti placebo	< 0,001	< 0,001	
Úľava od bolesti po 2 hodinách po podaní dávky počas prvého záchvatu			
Respondéri (%)	65,4	65,2	41,3
p-hodnota oproti placebo	< 0,001	< 0,001	
Udržaný stav bez bolesti do 24 hodín po podaní dávky počas prvého záchvatu			
Respondéri (%)	13,6	17,3	4,3
p-hodnota oproti placebo	< 0,001	< 0,001	
Stav bez MBS po 2 hodinách po podaní dávky počas prvého záchvatu	N = 376	N = 395	N = 396
Respondéri (%)	40,4	39,0	28,0
p-hodnota oproti placebo	< 0,001	0,001	
Koncové ukazovatele konzistentnosti (ITT konzistentnosť)			
Stav bez bolesti po 2 hodinách po podaní dávky najmenej pri 2 z 3 záchvatov	N = 340	N = 336	N = 373
Respondéri (%)	14,4	24,4	4,3
p-hodnota oproti placebo	< 0,001	< 0,001	
Úľava od bolesti po 2 hodinách po podaní dávky najmenej pri 2 z 3 záchvatov	N = 332	N = 333	N = 320
Respondéri (%)	62,3	66,7	36,9
p-hodnota oproti placebo	< 0,001	< 0,001	

Skratky: ITT = intent to treat (zámer liečiť)

Obrázok č. 2. Percento pacientov dosahujúcich stav bez migrénovej bolesti do 2 hodín v štúdiu CENTURION.



‡ Štatistický význam u 200 mg LTN oproti placebo; † Štatistický význam u 100 mg LTN oproti placebo

Skratky: LTN = lasmiditan

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s RAYVOWOM v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe migrénových bolestí hlavy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa lasmiditan rýchlo absorbuje so strednou hodnotou t_{max} 1,8 hodiny. U pacientov s migrénou nebola farmakokinetika lasmiditanu počas záchvatu migrény iná ako počas interiktálneho obdobia. V rozmedzí klinických dávok 50 až 200 mg sa na základe výsledkov z populačnej PK analýzy predpokladá, že absolútna biologická dostupnosť bude 50 % až 58 %. Súbežné podávanie lasmiditanu s jedlom s vysokým obsahom tuku zvýšilo priemerné hodnoty lasmiditanu C_{max} o 22 % a AUC o 19 % a oddialilo strednú hodnotu t_{max} o 1 hodinu. Neočakáva sa, že by tento rozdiel v expozícii bol klinicky významný. V štúdiách klinickej účinnosti bol lasmiditan podávaný bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Väzba lasmiditanu na ľudské plazmatické proteíny je približne 55 % až 60 % a je nezávislá od koncentrácie od 15 do 500 ng/ml. Odhadovaný priemerný distribučný objem bol 304 l.

Biotransformácia

Lasmiditan podlieha hepatálnemu a extrahepatálnemu metabolizmu primárne prostredníctvom enzýmov iných ako CYP, pričom hlavnou dráhou je redukcia ketónov na S-M8. Na metabolizme lasmiditanu sa nezúčastňovali tieto enzýmy: MAO-A, MAO-B, flavínmonooxygenáza 3,

CYP450-reduktáza, xantínoxidáza, alkoholdehydrogenáza, aldehyddehydrogenáza a aldo-ketoreduktázy.

Lasmiditan sa tiež oxiduje v piperidínovom kruhu na M7. V porovnaní s lasmiditanom sú metabolity farmakologicky neaktívne. Lasmiditan je substrát P-gp *in vitro*.

Lasmiditan a jeho hlavné metabolity sú *in vitro* induktory enzýmov CYP. Lasmiditan *in vitro* inhibuje CYP2D6. Lasmiditan a jeho hlavný metabolit nie sú inhibítormi MAO-A. Lasmiditan *in vitro* inhibuje efluxné transportéry P-gp, BCRP a OCT1. Lasmiditan *in vitro* inhibuje renálne transportéry OCT2, MATE1 a MATE2-K.

Klinická štúdia liekových interakcií naznačuje, že lasmiditan je slabý inhibítor P-gp (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Lasmiditan bol eliminovaný s geometrickou priemernou hodnotou $t_{1/2}$ približne 5,7 hodín. Pri každodennom podávaní nebola zaznamenaná žiadna akumulácia lasmiditanu. Odhadovaný priemerný celkový telesný klírens bol 66,2 l/h. Lasmiditan obvykle vykazuje lineárnu PK v rozmedzí klinických dávok 50 až 200 mg. Lasmiditan sa primárne eliminuje prostredníctvom metabolizmu. Renálne vylučovanie je vedľajšou dráhou klírensu lasmiditanu s približne 3 % dávky, ktorá sa vylúči v moči ako nezmenený lasmiditan. Metabolit S-M8 predstavoval približne 66 % dávky v moči, pričom väčšina sa vylúčila do 48 hodín od podania dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie, rasa, etnická príslušnosť a telesná hmotnosť

Vek, pohlavie, rasa, etnická príslušnosť ani telesná hmotnosť nemali významný účinok na expozíciu v populačnej farmakokinetickej analýze lasmiditanu. V jednej štúdii malo pohlavie vplyv na PK lasmiditanu s vyšším C_{max} (~ 20 - 30 %) a AUC (~ 30 %) u žien v porovnaní s mužmi, bez ohľadu na to, či bol lasmiditan podávaný s jedlom alebo nalačno. Úprava dávky podľa veku, pohlavia, rasy, etnickej príslušnosti ani hmotnosti nie je potrebná.

Porucha funkcie obličiek

Podanie lasmiditanu osobám so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) preukázalo o 18 % vyššiu expozíciu v AUC(0-∞) a o 13 % vyššiu hodnotu C_{max} , oproti osobám s normálnou funkciou obličiek. Neočakáva sa, že by tento rozdiel v expozícii bol klinicky významný. U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda A a B, v uvedenom poradí) bola expozícia lasmiditanu 11 % a 35 %, v uvedenom poradí, vyššia [AUC(0-∞)] ako expozícia u osôb s normálnou funkciou pečene. C_{max} bola u osôb s miernou poruchou funkcie pečene vyššia o 19 % a u osôb so stredne závažnou poruchou funkciou pečene bola vyššia o 33 %. Neočakáva sa, že by tento rozdiel v expozícii bol klinicky významný. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Použitie lasmiditanu u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene sa neskúmalo, a preto sa pre túto skupinu pacientov neodporúča.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita bola hodnotená v dvojročnej štúdii na potkanoch a šesťmesačnej štúdii na transgénnych myšiach. U potkanov sa pozoroval zvýšený počet úmrtí súvisiacich s nádorom hypofýzy u samcov.

Význam týchto zistení z hľadiska rizika u ľudí nie je známy. U myší sa nepozorovali žiadne dôkazy karcinogenity.

Lasmiditan nebol genotoxický na základe výsledkov Amesovho testu na baktériách, štúdie chromozómových aberácií na ovariálnych bunkách čínskeho škrečka ani v mikronukleových testoch na myšiach.

Vývojová a reprodukčná toxicita

V štúdiách na potkanoch sa neprejavili žiadne účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu.

V štúdiách embryofetálneho vývoja na potkanoch a králikoch došlo k zníženiu telesnej hmotnosti plodu a kostrovým zmenám. U králikov došlo k miernemu zvýšeniu post-implantačných strát (embryofetálnej mortality) a bol pozorovaný nízky výskyt kardiovaskulárnych defektov plodu (malformácií). Expozícia pri dávkach bez pozorovaných nežiaducich účinkov 175 mg/kg/denne (potkany) a 75 mg/kg/denne (králiky) bola približne 37 a 1,5-násobne (v uvedenom poradí) vyššia než expozičia u ľudí pri dávke 200 mg.

V pred- a postnatálnej štúdii na potkanoch sa pri najvyššej skúšanej dávke 225 mg/kg/denne vyskytla predĺžená gestácia a pôrod, zvýšený počet mŕtvo narodených mláďat a zvýšená frekvencia postnatálneho úmrtia. Pri tejto vysokej expozičii sa pokles priemernej telesnej hmotnosti mláďat F1 pozorovaný v priebehu fázy pred odstavením u oboch pohlaví udržal aj počas fázy dozrievania F1 bez normalizácie. Odhaduje sa, že pri dávke 150 mg/kg/denne bez pozorovaných nežiaducich účinkov bola expozičia > 19-násobne vyššia ako u ľudí pri dávke 200 mg.

Všetky účinky sa vyskytli pri expozičiách toxických pre matku, ktoré prekročili expozičiu u ľudí pri klinickej dávke 200 mg.

Štúdie na zvieratách preukázali, že lasmiditan a/alebo jeho metabolity sa vylučovali do mlieka laktujúcich potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý
predželatínovaný škrob
laurylsíran sodný

Obal tablety (50 mg a 200 mg)

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec
čierny oxid železitý (E172)

Obal tablety (100 mg)

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350

mastenec
čierny oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polychlórtrifluóretylénové/polyvinylchloridové (PCTFE/PVC) perforované blistre s jednotlivými dávkami uzavreté viečkom z hliníkovej fólie v baleniach po 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 a 16 x 1 filmom obalených tabletoch.

Polyvinylchloridové (PVC) perforované blistre s jednotlivými dávkami uzavreté viečkom z hliníkovej fólie v baleniach po 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 a 16 x 1 filmom obalených tabletoch.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

RAYVOW 50 mg filmom obalené 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 filmom obalené 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 filmom obalené 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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. augusta 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

14. decembra 2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.