

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RAYVOW 50 mg comprimés pelliculés
RAYVOW 100 mg comprimés pelliculés
RAYVOW 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

RAYVOW 50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de lasmiditan (sous forme de succinate).

RAYVOW 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lasmiditan (sous forme de succinate).

RAYVOW 200 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lasmiditan (sous forme de succinate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

RAYVOW 50 mg comprimés pelliculés

Comprimé ovale de 8,9 x 4,9 mm, gris clair, avec l'inscription « 4312 » sur une face et « L-50 » sur l'autre face.

RAYVOW 100 mg comprimés pelliculés

Comprimé ovale de 11,2 x 6,15 mm, violet clair, avec l'inscription « 4491 » sur une face et « L-100 » sur l'autre face.

RAYVOW 200 mg comprimés pelliculés

Comprimé ovale de 14,1 x 7,75 mm, gris, avec l'inscription « 4736 » sur une face et « L-200 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

RAYVOW est indiqué dans le traitement de la phase céphalalgique des crises de migraine de l'adulte avec ou sans aura.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En général, la dose initiale recommandée chez l'adulte est de 100 mg de lasmiditan dans le traitement des crises de migraine. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 200 mg pour plus d'efficacité ou peut être diminuée à 50 mg pour une meilleure tolérance.

Si la crise de migraine réapparaît dans les 24 heures suivant une réponse initiale à une première prise de 50 mg ou 100 mg de lasmiditan, une deuxième prise du même dosage peut être administrée. La deuxième prise ne doit pas être administrée dans un délai de moins de 2 heures suivant la prise initiale.

Ne pas prendre plus de 200 mg en 24 heures.

Si le patient n'a pas répondu après la première prise, il est peu probable qu'une deuxième prise soit bénéfique sur la crise de migraine en cours.

Le lasmiditan peut être pris avec ou sans nourriture.

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucune adaptation de la posologie n'est requise chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation de lasmiditan n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, et n'est donc pas recommandée pour cette population (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du lasmiditan chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du lasmiditan chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans le traitement de la migraine.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets sur le système nerveux central (SNC) et altération de la conduite

Le lasmiditan est associé à des effets indésirables sur le SNC. Dans une étude de simulation de conduite chez des sujets sains, le lasmiditan a significativement altéré l'aptitude à conduire (voir rubrique 4.7). Les patients doivent être avertis de ne pas conduire ou d'exercer d'autres activités nécessitant une attention accrue pendant au moins 8 heures après la prise de chaque dose de lasmiditan, même s'ils se sentent suffisamment bien pour le faire. Les patients qui ne peuvent pas suivre cet avertissement ne doivent pas prendre de lasmiditan.

Syndrome sérotoninergique

Un syndrome sérotoninergique a été rapporté et peut survenir avec le lasmiditan seul ou co-administré avec d'autres médicaments sérotoninergiques [par exemple, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), les antidépresseurs tricycliques (ATCs), et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs)]. L'expérience clinique de l'utilisation du lasmiditan et des triptans dans un intervalle de temps rapproché est limitée. Les risques de développer un syndrome sérotoninergique peuvent s'additionner. Les symptômes d'un syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental (par exemple agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (par exemple tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des signes neuromusculaires (par exemple hyperreflexie, incoordination), et/ou des signes et symptômes gastro-intestinaux (par exemple nausées, vomissements, diarrhées). Ces réactions peuvent être sévères. L'apparition des symptômes survient généralement quelques minutes à quelques heures après l'administration d'une nouvelle prise, ou d'une dose plus élevée, d'un médicament sérotoninergique. Si un traitement concomitant avec d'autres médicaments sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, une surveillance attentive du patient est recommandée, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement, et lors de l'augmentation des doses. Le lasmiditan doit être interrompu en cas de suspicion de syndrome sérotoninergique.

Dépresseurs du SNC

Comme le lasmiditan est susceptible de provoquer une sédation, ainsi que d'autres effets indésirables sur les plans cognitifs et/ou neuropsychiatriques, le lasmiditan doit être utilisé avec prudence en cas de consommation d'alcool ou avec d'autres dépresseurs du SNC.

Usage détourné ou potentiel d'abus des médicaments

Dans une étude évaluant le potentiel d'abus chez l'homme chez des consommateurs de drogues récréatives, les doses uniques de 100 ou 200 mg de lasmiditan ont été associées à une plus grande appétence au médicament comparativement au placebo. Une autre étude chez des patients sains n'a pas mis en évidence de réaction physique de sevrage malgré l'arrêt brusque après 7 jours de traitement. Les patients doivent être évalués quant au risque d'abus médicamenteux et surveillés quant aux signes d'usage détourné ou d'abus de lasmiditan.

Céphalée par abus médicamenteux (CAM)

La surconsommation de tout type de traitement antalgique pour soulager des céphalées peut entraîner une aggravation de celles-ci. En cas d'aggravation avérée ou suspectée, un avis médical est nécessaire et le traitement doit être interrompu. Le diagnostic de CAM doit être suspecté chez les patients présentant des céphalées fréquentes ou quotidiennes malgré (ou à cause de) l'utilisation régulière de médicaments contre les céphalées.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments réduisant la fréquence cardiaque

Le lasmiditan a été associé à une réduction de la fréquence cardiaque (FC). L'association propranolol et lasmiditan a diminué la FC en moyenne de 19,3 battements par minute (bpm) au maximum, c'est-à-dire une diminution additionnelle de 5,1 bpm comparé au propranolol seul. Cela devrait être pris en

considération pour les patients chez qui ces amplitudes de diminution de la FC pourraient être problématiques, y compris chez les patients prenant des médicaments diminuant la FC.

Médicaments sérotoninergiques

L'administration concomitante de lasmiditan et de médicaments qui augmentent la sérotonine (par exemple ISRSs, IRSNAs, ATCs) peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique. L'expérience clinique de l'utilisation du lasmiditan et des triptans dans un intervalle de temps rapproché est limitée. Les risques de développer un syndrome sérotoninergique peuvent s'additionner. La prudence est conseillée (voir rubrique 4.4).

Effets potentiels du lasmiditan sur les autres médicaments

L'administration quotidienne de lasmiditan n'a pas modifié la pharmacocinétique du midazolam, de la caféine ou du tolbutamide, qui sont respectivement des substrats du CYP3A, du CYP1A2, et du CYP2C9. La co-administration de lasmiditan avec du sumatriptan (un substrat de la MAO-A et de l'OCT1) ou du propranolol (un substrat du CYP2D6) n'a pas entraîné de changements cliniquement pertinents de l'exposition à ces médicaments. Après une dose unique de lasmiditan, la clairance de la créatinine rénale sur 24 heures a légèrement diminué (11 %) comparé au placebo, sans changement du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Le lasmiditan est un inhibiteur *in vitro* de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Dans une étude d'interaction médicamenteuse, le lasmiditan a augmenté l'exposition systémique au dabigatran co-administré (substrat de la P-gp) d'environ 25 %. Par conséquent, lorsque RAYVOW est administré avec des substrats de la P-gp qui ont un index thérapeutique étroit (comme la digoxine), l'augmentation de l'exposition systémique du médicament co-administré peut être cliniquement significative (voir rubrique 5.2). Dans la même étude, aucune modification significative de la pharmacocinétique de la rosuvastatine (substrat de la BCRP) n'a été observée lors de l'administration concomitante avec le lasmiditan.

Effets potentiels des autres médicaments sur le lasmiditan

Aucune modification de la pharmacocinétique du lasmiditan n'a été observée lorsqu'il est co-administré avec le dabigatran éxilate, la rosuvastatine, le sumatriptan, ou le propranolol. Compte tenu de ses voies métaboliques d'élimination, il est peu probable que les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP modifient l'exposition au lasmiditan et aucune modification de la pharmacocinétique du lasmiditan n'a été observée lors d'une co-administration avec le topiramate (inducteur du CYP3A4 et inhibiteur du CYP2C19).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du lasmiditan chez la femme enceinte sont limitées. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les effets du lasmiditan sur le développement du fœtus humain ne sont pas connus. RAYVOW n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Le lasmiditan et/ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait des rates allaitantes (voir rubrique 5.3). Il n'y a pas de données sur la présence de lasmiditan dans le lait maternel humain, sur les effets du lasmiditan sur le nourrisson allaité, ou sur les effets du lasmiditan sur la production de lait.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir d'utiliser RAYVOW en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du

traitement pour la femme. L'exposition du nouveau-né peut être minimisée en évitant l'allaitement durant les 24 heures suivant la prise du traitement.

Fertilité

On ignore si le lasmiditan affecte le potentiel reproductif humain. Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le lasmiditan a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'influence sur l'aptitude à conduire a été évaluée à l'aide d'une simulation de conduite sur ordinateur. Le critère d'évaluation principal était la différence par rapport au placebo de la Déviation Standard de Position Latérale (Standard Deviation of Lateral Position, SDLP), une mesure de la performance de conduite. L'administration d'une dose unique de 50 mg, 100 mg ou 200 mg de lasmiditan a significativement altéré l'aptitude des sujets à conduire 90 minutes après l'administration. Dans une autre étude portant sur le lasmiditan 100 mg ou 200 mg, le seuil d'altération de la performance de conduite n'a pas été atteint 8 heures ou plus après l'administration de RAYVOW quelle que soit la dose.

Les patients doivent être avertis de ne pas exercer des activités nécessitant une attention accrue, telles que l'utilisation de machines ou la conduite de véhicules, pendant au moins 8 heures après la prise de chaque dose de lasmiditan, même s'ils se sentent suffisamment bien pour le faire. Les patients qui ne peuvent pas suivre cet avertissement ne doivent pas prendre de lasmiditan (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables survenant le plus fréquemment sont : sensations vertigineuses (19,9 %), somnolence (7,8 %), fatigue (7,7 %), paresthésie (6,8 %), nausées (4,9 %), vertiges (2,6 %), hypoesthésie (2,5 %), et faiblesse musculaire (2,3 %). La plupart des événements indésirables ont montré une relation dose-effet.

Liste tabulée des effets indésirables

Dans le tableau ci-après, les effets indésirables sont répertoriés selon la classification MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. Les catégories de fréquence sont : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil	Confusion Hallucinations Humeur euphorique Anxiété Agitation	
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	Troubles de la coordination Paresthésie Hypoesthésie Somnolence	Léthargie Troubles de l'attention Troubles cognitifs Déficience mentale Tremblements Troubles du langage	Syndrome sérotoninergique
Affections oculaires		Troubles visuels		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges		
Affections cardiaques		Palpitations		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	
Affections gastro-intestinales		Vomissements Nausées		
Affections musculosquelettiques et systémiques		Faiblesse musculaire	Spasmes musculaires Sensation d'inconfort au niveau des membres	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Sensations anormales Fatigue Malaise	Gêne thoracique Sensation de chaud ou sensation de froid	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Diminution de la fréquence cardiaque

Dans les études de pharmacologie clinique, le lasmiditan a été associé à une diminution de la fréquence cardiaque de 5 à 10 bpm comparé à une diminution de 2-5 bpm pour le placebo. L'incidence des bradycardies (< 50 bpm et une diminution par rapport à la fréquence initiale $\geq$ 15 bpm) observée

chez les patients traités par le lasmiditan était de 7 % pour 50 mg, 3 % pour 100 mg, 4 % pour 200 mg, et de 1 % pour le placebo.

Augmentation de la pression artérielle

L'administration d'une dose unique de lasmiditan peut entraîner une augmentation transitoire de la pression artérielle. Chez les volontaires sains de 65 ans ou moins, une augmentation moyenne par rapport à la pression systolique et diastolique initiale en ambulatoire d'environ 2 à 3 mm Hg était observée une heure après l'administration de 200 mg de lasmiditan, comparé à une augmentation d'environ 1 mm Hg pour le placebo. Chez les volontaires sains de plus de 65 ans, l'augmentation moyenne par rapport à la pression artérielle systolique ambulatoire initiale était de 7 mm Hg une heure après l'administration de 200 mg de lasmiditan comparé à une augmentation moyenne de 4 mm Hg pour le placebo. Au bout de 2 heures, il n'y avait plus d'augmentation de la pression artérielle moyenne avec le lasmiditan par rapport au placebo. Les données cliniques sur l'utilisation de lasmiditan chez les patients avec une maladie cardiaque ischémique sont limitées.

Hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité, incluant angioedème, rash et réaction de photosensibilité sont survenus chez des patients traités par le lasmiditan. Dans les essais cliniques, une hypersensibilité a été rapportée chez 0,1 % des patients traités par le lasmiditan comparé à aucun patient dans le groupe placebo. Tous les cas étaient d'intensité légère à modérée et sont apparus entre quelques minutes et jusqu'à un jour après l'administration de lasmiditan. En cas de réaction d'hypersensibilité grave ou sévère, un traitement approprié doit être instauré et l'administration de lasmiditan doit être arrêtée.

Sensations vertigineuses

Dans les essais cliniques, les sensations vertigineuses étaient l'effet indésirable le plus fréquent, rapportées chez 19,9 % des patients. Elles étaient généralement d'intensité légère à modérée (sensations vertigineuses sévères 1,2 %) et spontanément résolutives avec un délai médian d'apparition de 0,7 heures et une durée médiane de 2 heures. Aucun accident ou blessure n'a été rapporté chez les patients signalant des sensations vertigineuses. La fréquence des patients signalant des sensations vertigineuses et d'autres événements indésirables fréquents diminue généralement après plusieurs administrations.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans les essais cliniques, il existe une expérience limitée concernant le surdosage au lasmiditan. Dans les cas signalés de surdosage, les effets indésirables étaient similaires à ceux observés à des doses plus faibles, incluant des sensations vertigineuses, une somnolence, une fatigue, une paresthésie, et une hypoesthésie mais n'ont pas été associés à une augmentation de la sévérité ou de la fréquence. Toutefois, comme des effets indésirables sont possibles en cas de surdosage, les patients doivent être surveillés pour tout signe ou symptôme d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place. Il n'existe pas d'antidote connu au surdosage de lasmiditan.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, médicaments antimigraineux, Code ATC : N02CC08

Mécanisme d'action

Le lasmiditan est un agoniste du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT_{1F}) qui possède une forte affinité pour ce récepteur, pénétrant au niveau central. Le mécanisme d'action précis est inconnu, cependant les effets thérapeutiques du lasmiditan dans le traitement de la migraine implique probablement des effets agonistes du récepteur 5-HT_{1F}, une diminution de la libération de neuropeptides et une inhibition des voies de la douleur, dont le nerf trijumeau.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études de liaison *in vitro*, le lasmiditan a montré une sélectivité > 440 fois plus importante pour le récepteur 5-HT_{1F} par rapport aux récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}. Le lasmiditan ne provoque pas de constriction des artères coronaires humaines *ex vivo*, des artères mammaires internes humaines *ex vivo*, ou des artères méningées moyennes humaines *ex vivo*, probablement en raison de sa faible activité au niveau du récepteur vasoconstricteur 5-HT_{1B}.

Electrophysiologie cardiaque

Dans une étude approfondie de l'intervalle QT, le lasmiditan a été associé à une diminution de la fréquence cardiaque de 6 bpm par rapport au placebo, et l'administration d'une dose supratherapeutique de 400 mg suggérait une prolongation de l'intervalle QTc chez les femmes. Des analyses en sous-groupe ont suggéré des différences liées au sexe, puisqu'une prolongation de l'intervalle QTc plus prononcée a été observée dans le sous-ensemble des femmes. Cependant, étant donné que la dose maximale recommandée est de 200 mg, aucun effet cliniquement pertinent n'est attendu.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du lasmiditan ont été étudiées dans trois études de phase 3, randomisées, contrôlées *versus* placebo, en double aveugle, chez des patients adultes (N = 5 910). Les études ont inclus des patients âgés de 18 ans et plus avec 3-8 crises de migraine par mois, et au moins une migraine modérément invalidante (score d'évaluation du handicap lié à la migraine (Migraine Disability Assessment, MIDAS) ≥ 11).

Etudes sur les crises uniques

La population incluse dans les études sur les crises uniques (SAMURAI et SPARTAN) était essentiellement féminine (84 %) avec un âge moyen de 42,3 ans. Les patients avaient en moyenne 5,2 crises de migraine par mois dans les 3 mois précédant l'inclusion et un score total moyen MIDAS de 31,7. SAMURAI, mais pas SPARTAN, excluait les patients atteints de coronaropathie connue, d'arythmie cliniquement significative, ou d'hypertension non contrôlée. 78,3 % des patients avaient au moins 1 facteur de risque cardiovasculaire, dont un âge supérieur à 40 ans (54,2 %), un faible taux de HDL-cholestérol (31,1 %), une pression artérielle élevée/hypertension (21,3 %), un tabagisme actif (14,3 %), un cholestérol total élevé (10,9 %), et des antécédents de diabète (5,9 %), en plus de la migraine. 21,7 % des patients avaient une prescription pour des médicaments préventifs contre la migraine, et 37 % avaient pris un triptan dans les 3 mois précédant l'entrée dans l'étude. Le symptôme le plus gênant (SPG) était la photophobie (50,3 %), suivie par les nausées (22,2 %), et la phonophobie (20,6 %). Dans ces études, une seconde dose du médicament étudié ou d'un autre médicament était autorisée 2 à 24 heures après le traitement initial contre la migraine persistante ou récurrente.

Le critère principal et les principaux critères secondaires d'évaluation dans les deux études étaient la proportion de patients présentant une disparition de leur douleur, et la proportion de patients présentant une disparition de leur SPG, par rapport au placebo 2 heures après le traitement.

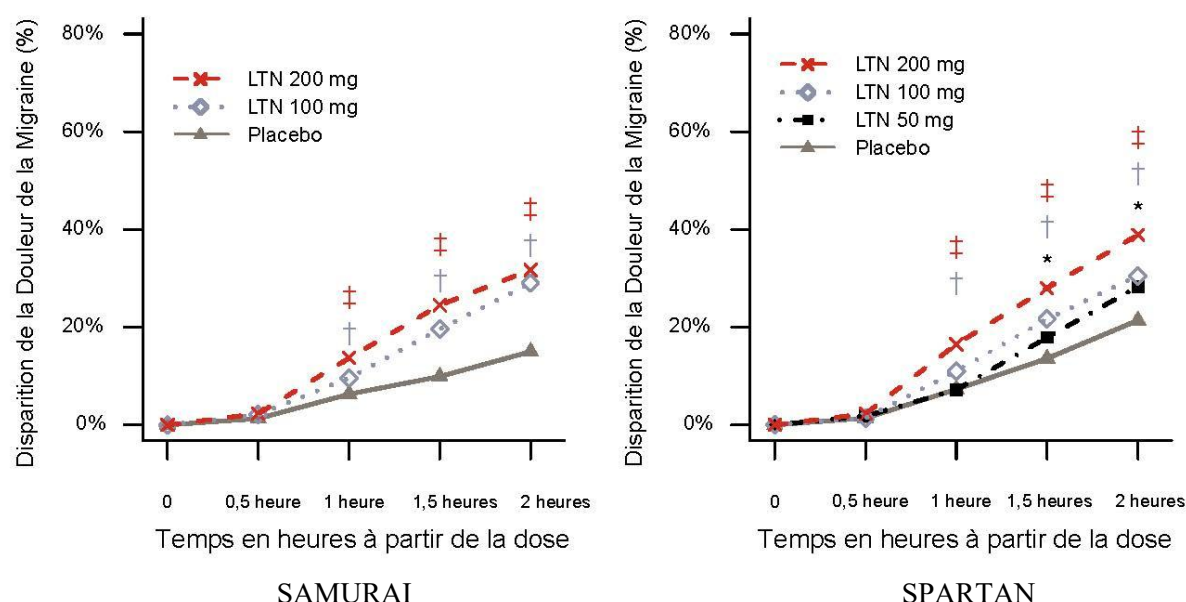
Les deux études ont atteint le critère principal et les principaux critères secondaires d'évaluation. Toutes les doses de lasmiditan ont démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente du pourcentage de patients présentant une disparition de la douleur, une disparition du SPG, et un soulagement de la douleur (défini comme une diminution de la sévérité de la

douleur initiale modérée ou sévère à légère ou absente, ou de légère à absente) 2 heures après le traitement (voir Tableau 2). Le délai de disparition de la douleur est démontré dans la Figure 1 ; l'apparition du soulagement de la douleur a suivi le même schéma que celui de la disparition de la douleur à 50 mg et 100 mg, avec un écart supplémentaire par rapport au placebo, observé au plus tôt à partir de 30 minutes pour la dose de 200 mg (17,7 % pour 200 mg *versus* 11,6 % pour le placebo, $p = 0,004$ dans SAMURAI, 18,6 % pour 200 mg *versus* 14,7 % pour le placebo, $p = 0,014$ dans SPARTAN).

Tableau 2. SAMURAI et SPARTAN : Synthèse des données d'efficacité

Tableau 2: SAMURAI et SPARTAN : Synthèse des données à encaêtre							
	SAMURAI			SPARTAN			
	lasmiditan		Placebo	lasmiditan			Placebo
	100 mg	200 mg		50 mg	100 mg	200 mg	
Disparition de la douleur à 2 heures							
N	503	518	524	556	532	528	540
Répondeurs (%)	28,2	32,2	15,3	28,6	31,4	38,8	21,3
Valeur de p	< 0,001	< 0,001		0,006	< 0,001	< 0,001	
Disparition du SPG à 2 heures							
N	469	481	488	512	500	483	514
Répondeurs (%)	40,9	40,7	29,5	40,8	44,2	48,7	33,5
Valeur de p	< 0,001	< 0,001		0,018	< 0,001	< 0,001	
Soulagement de la douleur à 2 heures							
N	562	555	554	598	571	565	576
Répondeurs (%)	54,1	54,6	39,2	55,5	59,7	60,7	44,9
Valeur de p	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Figure 1. Pourcentage de patients dont la douleur de la migraine disparaît dans les 2 heures dans SAMURAI et SPARTAN.



‡ Significativité statistique pour 200 mg LTN *versus* placebo ; † Significativité statistique pour 100 mg LTN *versus* placebo ; * Significativité statistique pour 50 mg LTN *versus* placebo
Abréviation : LTN = lasmiditan

Etude de la constance de l'effet

Dans une étude évaluant la constance de l'effet, les patients étaient traités avec du lasmiditan 100 mg, 200 mg ou avec le contrôle pour 4 crises de migraine (CENTURION). Dans le groupe contrôle, les patients recevaient une administration unique de lasmiditan 50 mg pour traiter soit leur troisième soit

leur quatrième crise et le placebo pour les crises restantes. La population incluse était principalement féminine (84 %) avec un âge moyen de 41,4 ans. Les patients avaient une moyenne de 4,9 crises de migraine par mois dans les 3 mois précédant l'inclusion et un score total moyen MIDAS de 31,9. L'étude n'excluait pas les patients avec des maladies cardiovasculaires, et 58,8 % des patients avaient au moins 1 facteur de risque cardiovasculaire, dont un âge supérieur à 40 ans (52,8 %), un taux de cholestérol total élevé (10,8 %), une pression artérielle élevée/hypertension (16,9 %), et des antécédents de diabète (3,1%), en plus de la migraine. 28,8 % des patients avaient une prescription en cours pour des médicaments préventifs de la migraine, et 65,0 % avaient déjà pris un triptan. Le SPG était la photophobie (39,7 %), suivi par les nausées (31,9 %), et la phonophobie (19,3 %).

Les deux principaux critères d'évaluation étaient la proportion de patients dont la douleur avait disparue après leur première crise deux heures après l'administration de la dose, et ceux dont la douleur avait disparue pour au moins 2 crises sur 3, comparé au placebo.

L'étude a atteint ses principaux critères d'évaluation et tous ses principaux critères secondaires d'évaluation. Les deux doses de 100 mg et 200 mg de lasmiditan ont démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente du pourcentage de patients présentant une disparition ou un soulagement de la douleur (une diminution de la sévérité de la douleur initiale modérée ou sévère à légère ou absente, ou de légère à absente), une disparition du SPG, 2 heures après le traitement, et le maintien de cette absence de douleur après 24 heures (voir Tableau 3). Le délai de disparition de la douleur est démontré dans la Figure 2. Le soulagement de la douleur a suivi le même schéma que celui de la disparition de la douleur à 50 mg et 100 mg, et a été observé au plus tôt à partir de 30 minutes avec la dose de 200 mg (22,4 % pour 200 mg *versus* 14,0 % pour le placebo, $p = 0,001$).

Les deux doses ont démontré une constance dans leur effet avec une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente du pourcentage de patients présentant une disparition ou un soulagement de la douleur pour au moins 2 crises sur 3 (voir Tableau 3).

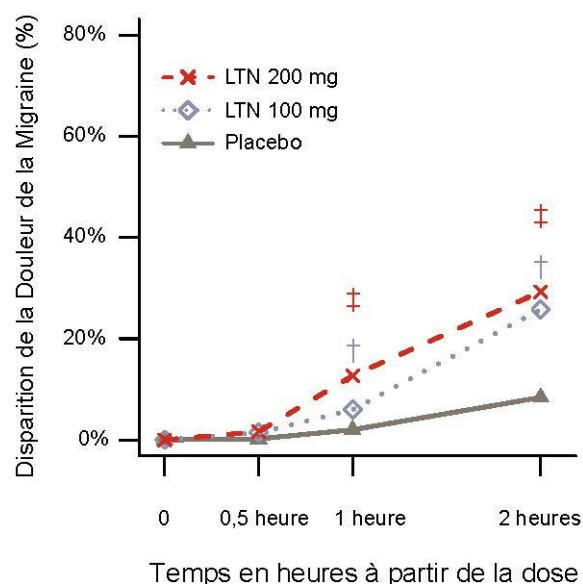
Tableau 3. CENTURION : Synthèse des données d'efficacité

	lasmiditan		
	100 mg	200 mg	Placebo
Critères d'évaluation de la crise unique (ITT)	N = 419	N = 434	N = 443
Disparition de la douleur 2 heures après l'administration de la dose lors de la première crise			
Répondeurs (%)	25,8	29,3	8,4
Valeur de p <i>versus</i> placebo	< 0,001	< 0,001	
Soulagement de la douleur 2 heures après l'administration de la dose lors de la première crise			
Répondeurs (%)	65,4	65,2	41,3
Valeur de p <i>versus</i> placebo	< 0,001	< 0,001	
Maintien de la disparition de la douleur jusqu'à 24 heures après l'administration de la dose lors de la première crise			
Répondeurs (%)	13,6	17,3	4,3
Valeur de p <i>versus</i> placebo	< 0,001	< 0,001	
Disparition du SPG 2 heures après l'administration de la dose lors de la première crise	N = 376	N = 395	N = 396
Répondeurs (%)	40,4	39,0	28,0
Valeur de p <i>versus</i> placebo	< 0,001	0,001	

	lasmiditan		
	100 mg	200 mg	Placebo
Critères d'évaluation de la constance (ITT Constance)			
Disparition de la douleur 2 heures après l'administration de la dose pour au moins 2 crises sur 3	N = 340	N = 336	N = 373
Répondeurs (%)	14,4	24,4	4,3
Valeur de p <i>versus</i> placebo	< 0,001	< 0,001	
Soulagement de la douleur 2 heures après l'administration de la dose pour au moins 2 crises sur 3	N = 332	N = 333	N = 320
Répondeurs (%)	62,3	66,7	36,9
Valeur de p <i>versus</i> placebo	< 0,001	< 0,001	

Abréviations : ITT = intention de traiter

Figure 2. Pourcentage de patients dont la douleur de la migraine disparaît dans les 2 heures dans CENTURION.



‡ Statistiquement significatif pour 200 mg LTN *versus* placebo ; † Statistiquement significatif pour 100 mg LTN *versus* placebo

Abréviation : LTN = lasmiditan

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec RAYVOW dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la migraine (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le lasmiditan est rapidement absorbé avec un t_{max} médian de 1,8 heure. Chez les patients migraineux, la pharmacocinétique du lasmiditan n'était pas différente lors d'une crise de migraine *versus* pendant la période entre les crises. Aux doses thérapeutiques étudiées de 50 à 200 mg, la biodisponibilité absolue a été estimée entre 50 % et 58 % d'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population. La co-administration de lasmiditan avec un repas riche en lipides a

augmenté les valeurs moyennes de la $C_{\max}$ et de l'ASC du lasmiditan de 22 % et 19 % respectivement, et a retardé le $t_{\max}$ médian d'1 heure. Il n'est pas attendu que cette différence d'exposition soit cliniquement significative. Le lasmiditan était administré sans tenir compte de la prise de nourriture dans les études d'efficacité clinique.

Distribution

Le lasmiditan se lie aux protéines plasmatiques humaines selon une proportion d'environ 55 % à 60 % et indépendamment de la concentration entre 15 et 500 ng/mL. Le volume moyen de distribution estimé était de 304 L.

Biotransformation

Le lasmiditan subit principalement un métabolisme hépatique et extrahépatique par des enzymes non-CYP, avec, comme voie majeure, une réduction des fonctions cétones en S-M8. Les enzymes suivantes n'étaient pas impliquées dans le métabolisme du lasmiditan : MAO-A, MAO-B, flavine-monooxygénase 3, réductase CYP450, xanthine oxydase, alcool déshydrogénase, aldéhyde déshydrogénase, et aldo-céto-réductases.

Le lasmiditan est également oxydé sur l'anneau pipéridine en M7. Par rapport au lasmiditan, les métabolites sont pharmacologiquement inactifs. Le lasmiditan est un substrat de la P-gp *in vitro*.

Le lasmiditan et ses métabolites majeurs sont des inducteurs *in vitro* des enzymes CYP. Le lasmiditan inhibe le CYP2D6 *in vitro*. Le lasmiditan et ses métabolites majeurs ne sont pas des inhibiteurs de la MAO-A. Le lasmiditan inhibe les transporteurs d'efflux P-gp, BCRP et OCT1 *in vitro*. Le lasmiditan inhibe les transporteurs rénaux OCT2, MATE1 et MATE2-K *in vitro*.

Une étude clinique d'interaction médicamenteuse indique que le lasmiditan est un faible inhibiteur de la P-gp (voir rubrique 4.5).

Élimination

Le lasmiditan était éliminé avec une valeur moyenne géométrique $t_{1/2}$ d'environ 5,7 heures. Aucune accumulation de lasmiditan n'a été observée avec une prise quotidienne. La clairance corporelle totale moyenne estimée était de 66,2 L/h. Le lasmiditan présente généralement une pharmacocinétique linéaire pour les doses thérapeutiques de 50 mg à 200 mg. Le lasmiditan est principalement éliminé par voie métabolique. L'excrétion rénale est une voie mineure de la clairance du lasmiditan avec environ 3 % de dose de lasmiditan retrouvée sous forme inchangée dans les urines. Le métabolite S-M8 représentait environ 66 % de la dose dans les urines, avec une majorité retrouvée dans les 48 heures après la dose.

Populations particulières

Âge, sexe, race, origine ethnique et poids corporel

Lors d'une analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique et le poids corporel n'ont pas eu d'effet significatif sur l'exposition au lasmiditan. Dans une étude, le sexe avait un effet sur la pharmacocinétique du lasmiditan avec une $C_{\max}$ plus élevée (~20-30 %) et une ASC plus élevée (~30 %) chez les femmes par rapport aux hommes, que le lasmiditan ait été administré avec ou sans nourriture. Aucune adaptation de la posologie basée sur l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique ou le poids corporel n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

L'administration de lasmiditan chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) a démontré une exposition plus importante de 18 % de l'ASC (0-∞) et de 13 % de la $C_{\max}$, par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale. Il n'est pas attendu que cette

différence d'exposition soit cliniquement significative. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

Insuffisance hépatique

Chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère et modérée (classes A et B de Child-Pugh, respectivement), l'exposition au lasmiditan était plus grande de 11 % et de 35 % respectivement [ASC(0-∞)] par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale. La C_{max} était respectivement plus élevée de 19 % et de 33 % pour les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère et modérée. Il n'est pas attendu que cette différence d'exposition soit cliniquement significative. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation de lasmiditan n'a pas été étudiée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère et n'est donc pas recommandé dans cette population.

5.3 Données de sécurité préclinique

La cancérogénicité a été évaluée dans une étude de 2 ans chez le rat et dans une étude de 6 mois chez des souris transgéniques. Chez le rat, une augmentation des décès liés aux tumeurs hypophysaires chez les mâles a été observée. La pertinence de ces résultats en termes de risque chez l'homme est inconnue. Aucune preuve de cancérogénicité n'a été observée chez la souris.

Le lasmiditan n'était pas génotoxique d'après des résultats du test d'Ames sur des bactéries, une étude d'aberration chromosomique réalisée sur des cellules ovariennes de hamsters chinois et des tests du micronoyau chez la souris.

Toxicité sur le développement et la reproduction

Dans des études chez le rat, il n'y a pas eu d'effets sur la fertilité des mâles ou des femelles.

Dans des études sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin, une diminution du poids corporel des fœtus et des variations du squelette sont survenues ; chez le lapin, une légère augmentation des pertes post-implantation a été observée (mortalité embryofœtale) et des anomalies cardiovasculaires fœtales (malformations) sont survenues à une faible incidence. L'exposition aux doses sans effet toxique observable de 175 mg/kg/jour (rats) et 75 mg/kg/jour (lapins) était respectivement d'environ 37 et 1,5 fois plus élevée que chez l'homme à 200 mg.

Dans une étude pré- et post-natale chez le rat, une prolongation de la durée de gestation et de la mise-bas et une augmentation du nombre de petits mort-nés et de la fréquence de mortalité post-natale sont survenues à la plus haute dose testée de 225 mg/kg/jour. À cette exposition élevée, une diminution du poids corporel moyen des petits F1 observée pendant la phase de pré-sevrage chez les deux sexes s'est maintenue tout au long de la phase de maturation F1 sans récupération. L'exposition à la dose sans effet observable de 150 mg/kg/jour était estimée plus de 19 fois supérieure à celle chez l'homme à 200 mg.

Tous les effets sont survenus à des expositions toxiques pour la mère qui dépassaient l'exposition humaine à la dose thérapeutique étudiée de 200 mg.

Des études chez l'animal ont montré que le lasmiditan et/ou ses métabolites étaient excrétés dans le lait des rates allaitantes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Amidon prégélatinisé
Laurylsulfate de sodium

Pelliculage (50 mg et 200 mg)

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer noir (E172)

Pelliculage (100 mg)

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées prédécoupées unitaires en polychlorotrifluoroéthylène/chlorure de polyvinyle (PCTFE/PVC), scellées avec une feuille d'aluminium dans des boîtes de 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 et 16 x 1 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées prédécoupées unitaires en chlorure de polyvinyle (PVC), scellées avec une feuille d'aluminium dans des boîtes de 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 et 16 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

RAYVOW 50 mg comprimés pelliculés

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 comprimés pelliculés

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 comprimés pelliculés

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 août 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE DE COMPRIMÉS PELLICULÉS À 50 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

RAYVOW 50 mg comprimés pelliculés
lasmiditan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de lasmiditan (sous forme de succinate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

2 x 1 comprimés pelliculés
4 x 1 comprimés pelliculés
6 x 1 comprimés pelliculés
12 x 1 comprimés pelliculés
16 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas conduire ni utiliser de machines pendant au moins 8 heures après chaque administration

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1587/001 (2 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/002 (4 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/003 (6 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/004 (12 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/005 (16 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/006 (2 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)
EU/1/21/1587/007 (4 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)
EU/1/21/1587/008 (6 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)
EU/1/21/1587/009 (12 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)
EU/1/21/1587/010 (16 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RAYVOW 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES POUR COMPRIMES PELLICULES A 50 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RAYVOW 50 mg comprimés
lasmiditan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lilly

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE DE COMPRIMÉS PELLICULÉS À 100 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

RAYVOW 100 mg comprimés pelliculés
lasmiditan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lasmiditan (sous forme de succinate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

2 x 1 comprimés pelliculés
4 x 1 comprimés pelliculés
6 x 1 comprimés pelliculés
12 x 1 comprimés pelliculés
16 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas conduire ni utiliser de machines pendant au moins 8 heures après chaque administration

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Ortelijslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1587/011 (2 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/012 (4 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/013 (6 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/014 (12 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/015 (16 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/016 (2 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)
EU/1/21/1587/017 (4 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)
EU/1/21/1587/018 (6 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)
EU/1/21/1587/019 (12 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)
EU/1/21/1587/020 (16 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RAYVOW 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES POUR COMPRIMÉS PELLICULÉS À 100 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RAYVOW 100 mg comprimés
lasmiditan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lilly

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE DE COMPRIMÉS PELLICULÉS À 200 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

RAYVOW 200 mg comprimés pelliculés
lasmiditan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lasmiditan (sous forme de succinate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

2 x 1 comprimés pelliculés
4 x 1 comprimés pelliculés
6 x 1 comprimés pelliculés
12 x 1 comprimés pelliculés
16 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas conduire ni utiliser de machines pendant au moins 8 heures après chaque administration

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Ortelijslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Pays-Bas.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1587/021 (2 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/022 (4 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/023 (6 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/024 (12 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/025 (16 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/026 (2 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)
EU/1/21/1587/027 (4 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)
EU/1/21/1587/028 (6 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)
EU/1/21/1587/029 (12 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)
EU/1/21/1587/030 (16 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée en PVC/alu)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RAYVOW 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES POUR COMPRIMES PELLICULES A 200 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RAYVOW 200 mg comprimés
lasmiditan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lilly

3. LISTE DES EXCIPIENTS

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

RAYVOW 50 mg comprimés pelliculés
RAYVOW 100 mg comprimés pelliculés
RAYVOW 200 mg comprimés pelliculés
lasmiditan

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que RAYVOW et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre RAYVOW
3. Comment prendre RAYVOW
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver RAYVOW
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que RAYVOW et dans quels cas est-il utilisé

RAYVOW contient la substance active lasmiditan, utilisée chez l'adulte pour traiter les maux de tête lors de la crise de migraine avec ou sans aura.

RAYVOW aide à réduire ou faire disparaître la douleur et les autres symptômes associés à une migraine. Le soulagement de la douleur peut être ressenti dès 30 minutes après la prise de RAYVOW.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre RAYVOW

Ne prenez jamais RAYVOW

- si vous êtes allergique au lasmiditan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Vous ne devez pas exercer des activités qui nécessitent toute votre attention, comme la conduite ou l'utilisation de machines, dans les 8 heures suivant la prise de chaque dose de RAYVOW, même si vous vous sentez suffisamment bien pour le faire, car cela peut affecter votre capacité à conduire ou utiliser des machines en toute sécurité. Si vous ne pouvez pas faire cela, vous ne devez pas prendre RAYVOW.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre RAYVOW si vous :

- prenez des médicaments qui augmentent le taux de sérotonine (voir « Autres médicaments et RAYVOW »). Ces médicaments augmentent le risque d'effets indésirables tels que le syndrome

sérotoninergique (une réaction rare qui peut provoquer des modifications de l'état mental comme voir des choses qui n'existent pas (hallucinations), une agitation ou un coma ; des palpitations ; des changements de la pression artérielle ; une température corporelle élevée ; une raideur des muscles ; des troubles de la marche ; des nausées, des vomissements ou des diarrhées).

- prenez d'autres médicaments ou substances qui provoquent une somnolence comme des somnifères, des médicaments pour des troubles psychiatriques, ou de l'alcool.
- avez déjà été dépendant à des médicaments délivrés sur ordonnance, à l'alcool, ou à des substances illicites.

En cas d'utilisation répétée de médicaments pour le traitement de la migraine pendant plusieurs jours ou semaines, des maux de têtes quotidiens à long terme peuvent apparaître. Si c'est le cas, informez votre médecin car vous devrez peut-être arrêter le traitement pendant un certain temps.

Enfants et adolescents

RAYVOW ne doit pas être administré aux patients âgés de moins de 18 ans, en raison du peu de données sur son fonctionnement dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et RAYVOW

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris, ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin ou pharmacien avant de prendre RAYVOW si vous prenez :

- des médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque, comme le propranolol
- des médicaments qui augmentent le taux de sérotonine (dont les ISRSs, les IRSNAs, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAOs], ou les triptans)
- de la digoxine (utilisée pour traiter des troubles cardiaques)

RAYVOW avec de l'alcool

Vous devez être prudent si vous buvez de l'alcool pendant que vous prenez RAYVOW.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. On ne sait pas si RAYVOW peut être nocif pour votre bébé à naître. RAYVOW n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. On ignore si le lasmiditan passe dans le lait maternel. Il est recommandé d'éviter d'allaiter pendant les 24 heures suivant la prise du traitement afin minimiser la quantité de lasmiditan transmise à votre bébé.

L'effet de RAYVOW sur la fertilité n'est pas connu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

RAYVOW a un effet sur votre aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines. Vous ne devez pas exercer des activités qui nécessitent toute votre attention, comme la conduite ou l'utilisation de machines, pendant au moins 8 heures après la prise de chaque dose de lasmiditan, même si vous vous sentez suffisamment bien pour le faire. Si vous ne pouvez pas faire cela, vous ne devez pas prendre RAYVOW.

RAYVOW contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre RAYVOW

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- La dose initiale recommandée est de 100 mg de lasmiditan. Votre médecin déterminera la dose de lasmiditan qui vous convient.
- Si la douleur ne disparaît pas après le premier comprimé, ne prenez pas un second comprimé pour la même crise car il est peu probable que cela soit efficace.
- Si votre migraine a complètement disparue après un premier comprimé de 50 mg ou de 100 mg et qu'elle réapparaît ensuite, vous pouvez prendre un second comprimé du même dosage, au plus tôt 2 heures après la première prise.
- Vous ne devez pas prendre plus de 200 mg en 24 heures.
- Si une dose de 100 mg ne soulage pas votre migraine ou provoque des effets indésirables, adressez-vous à votre médecin, qui pourra vous recommander de prendre une dose plus élevée (200 mg) ou plus faible (50 mg).

Utilisation chez les enfants et les adolescents et les patients atteints d'insuffisance hépatique

RAYVOW n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans), ou chez les patients avec des problèmes hépatiques sévères.

Voie d'administration

RAYVOW doit être pris par voie orale. Vous devez avaler votre comprimé avec un verre d'eau lors de la phase de mal de tête de votre crise de migraine. Vous pouvez prendre le comprimé pendant ou en dehors des repas.

Si vous avez pris plus de RAYVOW que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de RAYVOW que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin. Vous pourriez avoir certains des effets indésirables décrits dans la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre RAYVOW

RAYVOW est indiqué pour le traitement des maux de tête de la crise de migraine et ne devrait être pris que si nécessaire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables sévères suivants après la prise de ce médicament :

- réactions allergiques incluant des éruptions cutanées et gonflement des paupières, du visage, ou des lèvres (peu fréquent)
- signes et symptômes d'un syndrome sérotoninergique, une réaction rare qui peut entraîner des modifications de l'état mental comme voir des choses qui n'existent pas (hallucinations), une agitation, ou un coma, des palpitations, des changements de la pression artérielle, une température corporelle élevée, une raideur des muscles, des troubles de la marche, des signes gastro-intestinaux tels que des nausées, des vomissements, ou des diarrhées.

Les autres effets indésirables peuvent inclure :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Sensations vertigineuses

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Somnolence
- Sensation de fatigue
- Sensation de picotements ou de fourmillements de la peau
- Nausées (mal au cœur)
- Engourdissement
- Sensation d'inconfort général
- Sensation de vertiges et perte d'équilibre
- Faiblesse musculaire
- Difficulté à contrôler les mouvements, par exemple un manque de coordination
- Sensation anormale
- Vomissements
- Sommeil de mauvaise qualité
- Sentir son cœur battre dans la poitrine, par exemple des palpitations
- Problèmes de vue, par exemple une vision trouble

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Sensation d'agitation ou impossibilité de rester assis ou debout tranquille
- Secousses ou tremblements
- Sensation d'anxiété
- Sensation de chaud ou de froid
- Crampes musculaires
- Sensation de faiblesse
- Gêne dans les bras ou dans les jambes
- Difficultés de concentration
- Troubles de la pensée comme des pertes de mémoire ou des pensées confuses
- Sensation de ne pas avoir les idées claires
- Troubles du langage, par exemple troubles de l'élocution
- Sensation de confusion
- Gêne thoracique
- Humeur extrêmement joyeuse ou excitation
- Voir ou entendre des choses qui n'existent pas
- Essoufflement ou difficulté pour respirer

Le lasmiditan a été associé à une réduction de la fréquence cardiaque (en moyenne, environ 5 à 10 battements par minute), et à une petite augmentation de la pression artérielle, dans les heures suivant la prise.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration**

décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament

5. Comment conserver RAYVOW

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient RAYVOW

- La substance **active** est le lasmiditan.
 - RAYVOW 50 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de lasmiditan (sous forme de succinate).
 - RAYVOW 100 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lasmiditan (sous forme de succinate).
 - RAYVOW 200 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lasmiditan (sous forme de succinate).
- Les **autres** composants sont : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, amidon prégélatinisé.
 - Pour le mélange de couleur grise pour le 50 mg et 200 mg : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer noir (E172)
 - Pour le mélange de la couleur violette pour le 100 mg : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172)

Comment se présente RAYVOW et contenu de l'emballage extérieur

RAYVOW est disponible en 3 dosages : 50 mg, 100 mg et 200 mg

- Les comprimés pelliculés de 50 mg sont gris clair, ovales, avec l'inscription « 4312 » sur une face et « L-50 » sur l'autre face.
- Les comprimés pelliculés de 100 mg sont violet clair, ovales, avec l'inscription « 4491 » sur une face et « L-100 » sur l'autre face.
- Les comprimés pelliculés de 200 mg sont gris, ovales, avec l'inscription « 4736 » sur une face et « L-200 » sur l'autre face.

RAYVOW est disponible en plaquettes thermoformées prédécoupées unitaires en polychlorotrifluoroéthylène/chlorure de polyvinyle (PCTFE/PVC) et chlorure de polyvinyle (PVC), scellées avec une feuille d'aluminium dans des boîtes de 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 et 16 x 1 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Eli Lilly Nederland B.V.,
Orteliuslaan 1000,
3528 BD Utrecht,
Pays-Bas

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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)
dpoc.germany@organon.com

Eesti

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΛΥ 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

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.