

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

RAYVOW 50 mg filmom obložene tablete
RAYVOW 100 mg filmom obložene tablete
RAYVOW 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

RAYVOW 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg lasmiditana (u obliku lasmiditansukcinata).

RAYVOW 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lasmiditana (u obliku lasmiditansukcinata).

RAYVOW 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg lasmiditana (u obliku lasmiditansukcinata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

RAYVOW 50 mg filmom obložene tablete

Svjetlosiva, ovalna tableta dimenzija 8,9 x 4,9 mm, s utisnutom oznakom „4312“ na jednoj strani i „L-50“ na drugoj strani.

RAYVOW 100 mg filmom obložene tablete

Svjetloljubičasta, ovalna tableta dimenzija 11,2 x 6,15 mm, s utisnutom oznakom „4491“ na jednoj strani i „L-100“ na drugoj strani.

RAYVOW 200 mg filmom obložene tablete

Siva, ovalna tableta dimenzija 14,1 x 7,75 mm, s utisnutom oznakom „4736“ na jednoj strani i „L-200“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

RAYVOW je indiciran za akutno liječenje faze glavobolje tijekom napadaja migrene s aurom ili bez nje u odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza u odraslih u pravilu iznosi 100 mg lasmiditana za akutno liječenje napadaja migrene. Doza se po potrebi može povećati na 200 mg radi veće djelotvornosti ili smanjiti na 50 mg radi bolje podnošljivosti.

Ako se migrenska glavobolja ponovi unutar 24 sata nakon prvotnog odgovora bolesnika na dozu od 50 mg ili 100 mg lasmiditana, može se primijeniti druga doza iste jačine. Druga doza ne smije se uzeti unutar 2 sata od inicijalne doze.

Ne smije se uzeti više od 200 mg lijeka u 24 sata.

U slučaju da bolesnik ne reagira na prvu dozu, nije vjerojatno da će druga doza djelovati na isti napadaj migrene.

Lasmiditan se može uzimati s hranom ili bez nje.

Starije osobe (> 65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Primjena lasmiditana nije se ispitivala u osoba s teškim oštećenjem jetrene funkcije i stoga se ne preporučuje u toj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lasmiditana u djece i adolescenata u dobi od 6 do < 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Nema relevantne primjene lasmiditana u djece mlađe od 6 godina za liječenje migrene.

Način primjene

Peroralna primjena.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na središnji živčani sustav (SŽS) i smanjena sposobnost upravljanja vozilima

Lasmiditan je povezan s nuspojavama u SŽS-u. U ispitivanju utemeljenom na simulaciji vožnje u zdravih ispitanika lasmiditan je značajno smanjio sposobnost upravljanja vozilom (vidjeti dio 4.7). Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne poduzimaju nikakve druge aktivnosti koje zahtijevaju pojačanu pozornost tijekom najmanje 8 sati nakon uzimanja svake doze lasmiditana, čak i ako se osjećaju dovoljno dobro za takve aktivnosti. Bolesnici koji se ne mogu pridržavati te preporuke ne smiju uzimati lasmiditan.

Serotoninski sindrom

Prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma, koji se može javiti kod primjene lasmiditana ili istodobne primjene drugih serotonergičkih lijekova (npr. selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina [engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI], inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina [engl. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI], tricikličkih antidepresiva [TCA] i inhibitora monoamino oksidaze [MAO]). Ograničeno je kliničko iskustvo s primjenom lasmiditana i triptana u bliskom vremenskom razmaku. Može postojati aditivan rizik od razvoja serotoninskog sindroma. Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene psihičkog stanja (npr. agitaciju, halucinacije, komu), nestabilnost autonomnog živčanog sustava (npr. tahikardiju, nestabilan krvni tlak, hipertermiju), neuromišićne znakove (npr. hiperrefleksiju, nekoordiniranost) i/ili znakove i simptome u probavnom sustavu (npr. mučninu, povraćanje, proljev). Te reakcije mogu biti teške. Simptomi se obično javljaju unutar nekoliko minuta do nekoliko sati nakon primjene novog serotonergičkog lijeka ili veće doze trenutnog lijeka. Ako je istodobna primjena drugih serotonergičkih lijekova klinički potrebna, preporučuje se odgovarajuće praćenje bolesnika, naročito tijekom uvođenja liječenja i pri povećanju doze. U slučaju sumnje na serotoninski sindrom primjenu lasmiditana treba prekinuti.

Depresori SŽS-a

Budući da lasmiditan može uzrokovati sedaciju, ali i druge kognitivne i/ili neuropsihijatrijske nuspojave, treba ga uzimati uz oprez ako se primjenjuje u kombinaciji s alkoholom ili nekim drugim depresorima SŽS-a.

Mogućnost namjerne pogrešne uporabe ili zlouporabe lijeka

U ispitivanju mogućnosti zlouporabe lijeka u ljudi provedenom među rekreacijskim korisnicima droga jednokratne doze lasmiditana od 100 mg ili 200 mg bile su povezane s većim užitkom korisnika u odnosu na placebo. U jednom drugom ispitivanju nije bilo znakova fizičkog ustezanja u zdravih ispitanika nakon naglog prekida primjene lijeka poslije 7 dana uzimanja. U bolesnika treba procijeniti rizik od zlouporabe lijeka te ih pratiti zbog mogućih znakova namjerne pogrešne uporabe ili zlouporabe lasmiditana.

Glavobolja uzrokovana prekomjernom uporabom lijekova

Prekomjerna uporaba bilo koje vrste lijekova za glavobolju može dovesti do pogoršanja glavobolja. Ako se to dogodi ili se sumnja na takav slučaj, treba potražiti medicinski savjet i prekinuti liječenje. Na dijagnozu glavobolje uzrokovane prekomjernom uporabom lijekova treba posumnjati u bolesnika koji imaju česte ili svakodnevne glavobolje unatoč redovitoj primjeni lijekova za glavobolju (ili zbog nje).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji smanjuju srčanu frekvenciju

Lasmiditan je povezan sa smanjenjem srčane frekvencije. Kod istodobne primjene propranolola i lasmiditana srednja vrijednost maksimalnog smanjenja srčane frekvencije iznosila je 19,3 otkucaja u minuti, što je dodatno smanjenje za 5,1 otkucaj u minuti u odnosu na sam propranolol. To treba uzeti u obzir u bolesnika kod kojih smanjenja srčane frekvencije tog reda veličine mogu biti zabrinjavajuća, uključujući bolesnike koji uzimaju lijekove koji smanjuju srčanu frekvenciju.

Serotonergički lijekovi

Istodobna primjena lasmiditana i lijekova koji povišuju razine serotonina (npr. SSRI, SNRI, TCA) može povećati rizik od serotoninskog sindroma. Ograničeno je kliničko iskustvo s primjenom lasmiditana i triptana u bliskom vremenskom razmaku. Može postojati aditivan rizik od razvoja serotoninskog sindroma. Preporučuje se oprez (vidjeti dio 4.4).

Potencijal lasmiditana da utječe na druge lijekove

SVAKODNEVNA primjena lasmiditana nije promijenila farmakokinetiku midazolama, kofeina ni tolbutamida, koji su supstrati CYP3A, CYP1A2 odnosno CYP2C9. Istodobna primjena lasmiditana i sumatriptana (supstrata MAO-A i OCT1) ili propranolola (supstrata CYP2D6) nije dovela do klinički značajnih promjena u izloženosti tim lijekovima. Nakon primjene jedne doze lasmiditana došlo je do blagog smanjenja (11%) bubrežnog klirensa kreatinina tijekom 24 sata u odnosu na placebo, ali bez promjena u brzini glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR).

Lasmiditan je *in vitro* inhibitor P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). U ispitivanju interakcije između lijekova lasmiditan je povećao sistemsku izloženost istodobno primijenjenom dabigatranu (supstratu P-gp-a) za približno 25%. Stoga kod istodobne primjene lijeka RAYVOW sa supstratima P-gp-a uskog terapijskog indeksa (kao što je digoksin) povećanja sistemske izloženosti istodobno primijenjenom lijeku mogu biti klinički značajna (vidjeti dio 5.2). U istom ispitivanju nije opažena značajna promjena u farmakokinetici rosuvastatina (supstrata BCRP-a) kad se primjenjivao istodobno s lasmiditanom.

Potencijal drugih lijekova da utječu na lasmiditan

Nije opažena nikakva promjena u farmakokinetici lasmiditana nakon istodobne primjene s dabigatraneteksilatom, rosuvastatinom, sumatriptanom ili propranololom. S obzirom na puteve metaboličkog klirensa lasmiditana, nije vjerojatno da će inhibitori ili induktori CYP enzima utjecati na izloženost tom lijeku te nije opažena nikakva promjena u farmakokinetici lasmiditana nakon njegove istodobne primjene s topiramatom (induktorom CYP3A4 i inhibitorom CYP2C19).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni lasmiditana u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Učinci lasmiditana na razvoj ploda u ljudi nisu poznati. Ne preporučuje se primjena lijeka RAYVOW tijekom trudnoće.

Dojenje

Lasmiditan i/ili njegovi metaboliti izlučivali su se u mlijeko ženki štakora u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o prisutnosti lasmiditana u majčinu mlijeku, kao ni o njegovim učincima na dojenče ili proizvodnju mlijeka.

Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za majku, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili trajno/privremeno prekinuti liječenje lijekom RAYVOW. Izloženost novorođenčeta može se minimizirati izbjegavanjem dojenja unutar 24 sata nakon primjene lijeka.

Plodnost

Nije poznato utječe li lasmiditan na reproduktivni potencijal u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju ni na kakav učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lasmitan značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Sposobnost upravljanja vozilima ocjenjivala se koristeći računalnu simulaciju vožnje. Primarna mjera ishoda bila je razlika u odnosu na placebo s obzirom na standardno odstupanje od sredine vozne trake (engl. *standard deviation of lateral position*, SDLP), koje je mjerilo sposobnosti upravljanja vozilom. Primjena jedne doze lasmiditana od 50 mg, 100 mg ili 200 mg značajno je smanjila sposobnost vožnje ispitanika 90 minuta nakon primjene lijeka. U jednom drugom ispitivanju lasmiditana u dozi od 100 mg ili 200 mg nije dosegnut prag za smanjenu sposobnost upravljanja vozilom 8 ili više sati nakon primjene bilo koje od navedenih doza lijeka RAYVOW.

Bolesnicima treba savjetovati da ne poduzimaju aktivnosti koje zahtijevaju pojačanu pozornost, poput rada sa strojevima ili upravljanja vozilima, najmanje 8 sati nakon primjene svake doze lasmiditana, čak i ako se osjećaju dovoljno dobro za takve aktivnosti. Bolesnici koji se ne mogu pridržavati te preporuke ne smiju uzimati lasmiditan (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su omaglica (19,9%), somnolencija (7,8%), umor (7,7%), parestezija (6,8%), mučnina (4,9%), vrtoglavica (2,6%), hipoestezija (2,5%) i mišićna slabost (2,3%). Za većinu štetnih događaja utvrđena je povezanost između doze i odgovora.

Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj su tablici nuspojave prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	
Psihijatrijski poremećaji		poremećaji spavanja	konfuzija halucinacije euforično raspoloženje anksioznost nemir	
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	nekoordiniranost parestezija hipoestezija somniaencija	letargija poremećaj pozornosti kognitivni poremećaj psihički poremećaj tremor poremećaji govora	serotoninski sindrom
Poremećaji oka		poremećaj vida		
Poremećaji uha i labirinta		vrtoglavica		
Srčani poremećaji		palpitacije		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			dispneja	
Poremećaji probavnog sustava		povraćanje mučnina		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićna slabost	mišićni grčevi nelagoda u udovima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		neuobičajeno osjećanje umor malaksalost	nelagoda u prsnom košu osjećaj vrućine ili hladnoće	

Opis odabranih nuspojava

Smanjenje srčane frekvencije

U ispitivanjima kliničke farmakologije lasmiditan je bio povezan sa smanjenjem srčane frekvencije za 5 – 10 otkucaja u minuti u odnosu na smanjenje za 2 – 5 otkucaja u minuti opaženo uz placebo. Incidencija bradikardije (< 50 otkucaja u minuti i smanjenje za ≥ 15 otkucaja u minuti u odnosu na početnu vrijednost) opažena u ispitanika liječenih lasmiditanom iznosila je 7% uz dozu od 50 mg, 3% uz dozu od 100 mg, 4% uz dozu od 200 mg i 1% uz placebo.

Povišenje krvnog tlaka

Primjena jedne doze lasmiditana može dovesti do prolaznog povišenja krvnog tlaka. Sat vremena nakon primjene 200 mg lasmiditana u zdravih dobrovoljaca koji nisu bili starije dobi opažena je srednja vrijednost povišenja početnog sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u pokretu za približno 2 – 3 mmHg, u odnosu na povišenje za približno 1 mmHg opaženo kod primjene placeba. U zdravih dobrovoljaca starijih od 65 godina srednja vrijednost povišenja početnog sistoličkog krvnog tlaka u pokretu sat vremena nakon primjene 200 mg lasmiditana iznosila je 7 mmHg, u usporedbi sa srednjom vrijednošću povišenja od 4 mmHg koje je opaženo kod primjene placeba. Nakon 2 sata nije bilo povišenja srednje vrijednosti krvnog tlaka uz lasmiditan u odnosu na placebo. Klinički podaci o primjeni lasmiditana u bolesnika s ishemijskom bolešću srca su ograničeni.

Preosjetljivost

U bolesnika liječenih lasmiditanom zabilježeni su događaji preosjetljivosti, uključujući angioedem, osip i reakciju fotoosjetljivosti. U kliničkim je ispitivanjima preosjetljivost prijavljena u 0,1% bolesnika liječenih lasmiditanom, dok u onih koji su primali placebo nije zabilježen nijedan takav slučaj; svi su događaji bili blage do umjerene težine i javili su se unutar nekoliko minuta do jednog dana nakon primjene lasmiditana. U slučaju ozbiljne ili teške reakcije preosjetljivosti treba uvesti odgovarajuću terapiju i prekinuti primjenu lasmiditana.

Omaglica

U kliničkim je ispitivanjima najčešća nuspojava bila omaglica, koja je prijavljena u 19,9% bolesnika. U pravilu je bila blage do umjerene težine (teška omaglica: 1,2%) i samoograničavajuća, a medijan vremena do njezina nastupa iznosio je 0,7 sati, dok je medijan trajanja iznosio 2 sata. U bolesnika koji su prijavili omaglicu nije zabilježena nijedna nezgoda ni ozljeda. Učestalost prijavljivanja omaglice i drugih čestih štetnih događaja u pravilu se smanjuje s višekratnom primjenom lijeka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranje lasmiditanom u kliničkim ispitivanjima je ograničeno. U slučajevima koji su prijavljeni kao predoziranje opaženi štetni događaji bili su slični onima zabilježenima pri nižim dozama, uključujući omaglicu, somnolenciju, umor, paresteziju i hipoesteziju, no nisu bili povezani s povećanjem težine ni učestalosti događaja. Međutim, budući da se u slučaju predoziranja mogu javiti nuspojave, bolesnike treba nadzirati zbog mogućih znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje. Nema poznatog protulijeka za predoziranje lasmiditanom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, lijekovi za liječenje migrene, ATK oznaka: N02CC08

Mehanizam djelovanja

Lasmiditan je agonist 5-hidroksitriptaminskog receptora 1F (5-HT_{1F}) koji ima visok afinitet i prodire u središnji živčani sustav. Točan mehanizam djelovanja lasmiditana nije poznat, no njegovi terapijski učinci u liječenju migrene vjerojatno uključuju agonističke učinke na receptor 5-HT_{1F}, smanjenje oslobađanja neuropeptida i inhibiciju signalizacijskih putova koji sudjeluju u razvoju boli, uključujući trodijelni živac.

Farmakodinamički učinci

U *in vitro* ispitivanjima vezivanja, lasmiditan je pokazao > 440 puta veću selektivnost za receptor 5-HT_{1F} nego za receptore 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}. Lasmiditan ne sužava ljudske koronarne arterije *ex vivo*, ljudske unutarnje prsne arterije *ex vivo* ni ljudske srednje meningealne arterije *ex vivo*, što je vjerojatno rezultat niskog afiniteta za vazokonstriktivni receptor 5-HT_{1B}.

Elektrofiziologija srca

U temeljitom ispitivanju utjecaja na QT interval, lasmiditan je bio povezan sa smanjenjem srčane frekvencije za 6 otkucaja u minuti u odnosu na placebo, te je primjena supra-terapijske doze od 400 mg ukazivala na produljenje QT intervala u žena. Analize podskupina ukazale su na razlike u odnosu na spol, s obzirom da je izraženije produljenje QT intervala opaženo u podskupini žena. Međutim, budući da je najviša preporučena doza ograničena na 200 mg, nije očekivan klinički značajan učinak.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lasmiditana ispitivale su se u trima randomiziranim, placebom kontroliranim, dvostruko slijepim ispitivanjima faze 3 provedenima u odraslih bolesnika (N = 5910). U ispitivanja su bili uključeni bolesnici u dobi od 18 ili više godina koji su imali 3 – 8 napadaja migrene mjesečno i barem umjereno onesposobljavajuću migrenu (rezultat ≥ 11 na ljestvici za ocjenu onesposobljenosti uzrokovane migrenom [engl. *Migraine Disability Assessment, MIDAS*]).

Ispitivanja primjene kod samo jednog napadaja

Populaciju uključenu u ispitivanja primjene kod samo jednog napadaja (SAMURAI i SPARTAN) pretežno su činile žene (84%) srednje vrijednosti dobi od 42,3 godine. Bolesnici su u prosjeku imali 5,2 napadaja migrene mjesečno u 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje i srednju vrijednost ukupnog MIDAS rezultata od 31,7. U ispitivanju SAMURAI, ali ne i SPARTAN, nisu mogli sudjelovati bolesnici s utvrđenom bolešću koronarnih arterija, klinički značajnom aritmijom ili nekontroliranom hipertenzijom. Osim migrene, 78,3% bolesnika imalo je ≥ 1 faktor kardiovaskularnog rizika, uključujući dob > 40 godina (54,2%), nisku razinu HDL-kolesterola (31,1%), visok krvni tlak/hipertenziju (21,3%), status aktivnog pušača (14,3%), visoke razine ukupnog kolesterola (10,9%) i šećernu bolest u anamnezi (5,9%). Lijekove za prevenciju migrene imalo je propisano 21,7% bolesnika, a njih 37% uzimalo je triptan unutar 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje. Najneugodniji simptom bila je fotofobija (50,3%), nakon koje su slijedile mučnina (22,2%) i fonofobija (20,6%). U ovim je ispitivanjima u slučaju perzistentne ili rekurentne migrene bila dopuštena primjena druge doze ispitivanog lijeka ili nekog drugog lijeka 2 – 24 sata nakon prvobitnog liječenja.

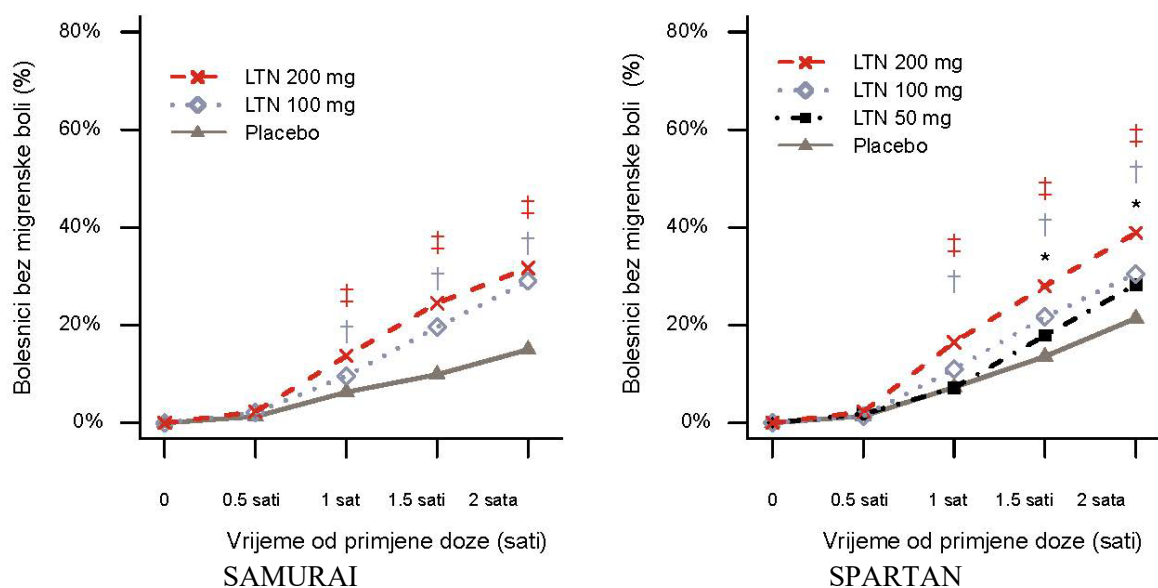
Primarna i ključna sekundarna mjera ishoda u oba ispitivanja bile su udio bolesnika koji su postigli povlačenje boli i udio onih koji su postigli povlačenje najneugodnijeg simptoma u odnosu na placebo 2 sata nakon primjene lijeka.

U oba su ispitivanja postignute primarna i ključna sekundarna mjera ishoda. Uz sve doze lasmiditana ostvareno je statistički značajno i klinički važno poboljšanje postotka bolesnika koji su postigli povlačenje boli, onih koji su postigli povlačenje najneugodnijeg simptoma te onih koji su postigli ublažavanje boli (koje se definiralo kao smanjenje težine boli s umjerene ili teške na početku ispitivanja na blagu bol ili izostanak boli odnosno s blage boli na izostanak boli) 2 sata nakon primjene lijeka (vidjeti Tablicu 2). Na Slici 1 prikazano je vrijeme nastupa povlačenja boli; nastup ublažavanja boli slijedio je isti obrazac kao i povlačenje boli pri dozama od 50 mg i 100 mg, dok je uz dozu od 200 mg dodatno razdvajanje od krivulje za placebo opaženo ranije, tj. nakon 30 minuta (17,7% uz 200 mg naspram 11,6% uz placebo, $p = 0,004$ u ispitivanju SAMURAI; 18,6% uz 200 mg naspram 14,7% uz placebo, $p = 0,014$ u ispitivanju SPARTAN).

Tablica 2. SAMURAI i SPARTAN: Sažetak podataka o djelotvornosti

	SAMURAI			SPARTAN			
	lasmiditan		placebo	lasmiditan			placebo
	100 mg	200 mg		50 mg	100 mg	200 mg	
Povlačenje boli nakon 2 sata							
N	503	518	524	556	532	528	540
Bolesnici s odgovorom (%)	28,2	32,2	15,3	28,6	31,4	38,8	21,3
p-vrijednost	< 0,001	< 0,001		0,006	< 0,001	< 0,001	
Povlačenje najneugodnijeg simptoma nakon 2 sata							
N	469	481	488	512	500	483	514
Bolesnici s odgovorom (%)	40,9	40,7	29,5	40,8	44,2	48,7	33,5
p-vrijednost	< 0,001	< 0,001		0,018	< 0,001	< 0,001	
Ublažavanje boli nakon 2 sata							
N	562	555	554	598	571	565	576
Bolesnici s odgovorom (%)	54,1	54,6	39,2	55,5	59,7	60,7	44,9
p-vrijednost	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Slika 1. Postotak bolesnika koji su postigli povlačenje migrenske boli unutar 2 sata u ispitivanjima SAMURAI i SPARTAN



‡ Statistička značajnost za LTN 200 mg u odnosu na placebo; † Statistička značajnost za LTN 100 mg u odnosu na placebo; * Statistička značajnost za LTN 50 mg u odnosu na placebo
 Kratice: LTN = lasmiditan

Ispitivanje dosljednosti terapijskog učinka

U ispitivanju u kojem se ocjenjivala dosljednost terapijskog učinka bolesnici su primali lasmiditan u dozi od 100 mg ili 200 mg ili kontrolnu terapiju za liječenje 4 napadaja migrene (CENTURION). Bolesnici u kontrolnoj skupini primili su jednu dozu lasmiditana od 50 mg za liječenje trećeg ili četvrtog napadaja, dok su za ostale napadaje primili placebo. Populaciju uključenu u ispitivanje pretežno su činile žene (84%) srednje vrijednosti dobi od 41,4 godine. Bolesnici su u prosjeku imali 4,9 napadaja migrene mjesečno u 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje i srednju vrijednost ukupnog MIDAS rezultata od 31,9. U ispitivanju su mogli sudjelovati i bolesnici s kardiovaskularnim bolestima, a 58,5% bolesnika je osim migrene imalo i ≥ 1 faktor kardiovaskularnog rizika, uključujući dob > 40 godina (52,8%), visoke razine ukupnog kolesterola (10,8%), visok krvni tlak/hipertenziju (16,9%) i šećernu bolest u anamnezi (3,1%). Pri uključivanju u ispitivanje 28,8% bolesnika imalo je propisane lijekove za prevenciju migrene, a njih 65,0% prethodno je uzimalo triptan. Najneugodniji simptom bila je fotofobija (39,7%), nakon koje su slijedile mučnina (31,9%) i fonofobija (19,3%).

Koprimaryne mjere ishoda bile su udio bolesnika koji su postigli povlačenje boli 2 sata nakon primjene doze kod prvog napadaja i udio onih koji su postigli povlačenje boli kod najmanje 2 od 3 napadaja u odnosu na placebo.

U ispitivanju su postignute primarne i sve ključne sekundarne mjere ishoda. I uz dozu od 100 mg i uz dozu od 200 mg lasmiditana ostvareno je statistički značajno i klinički važno poboljšanje postotka bolesnika koji su postigli povlačenje boli, onih koji su postigli ublažavanje boli (smanjenje težine boli s umjerene ili teške na početku ispitivanja na blagu bol ili izostanak boli odnosno s blage boli na izostanak boli), onih koji su postigli povlačenje najneugodnijeg simptoma 2 sata nakon primjene lijeka kao i onih koji su postigli održan izostanak boli nakon 24 sata (vidjeti Tablicu 3). Na Slici 2 prikazano je vrijeme nastupa povlačenja boli. Nastup ublažavanja boli slijedio je isti obrazac kao i povlačenje boli pri dozama od 50 mg i 100 mg, dok je uz dozu od 200 mg učinak opažen ranije, tj. nakon 30 minuta (22,4% uz 200 mg lasmiditana naspram 14,0% uz placebo, $p = 0,001$).

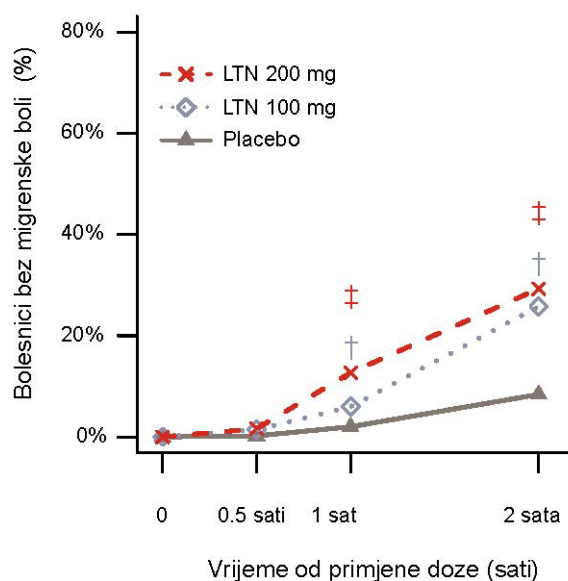
Obje su doze postigle dosljedan učinak uz statistički značajno i klinički važno poboljšanje postotka bolesnika koji su postigli povlačenje odnosno ublažavanje boli kod najmanje 2 od 3 napadaja (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3. CENTURION: Sažetak podataka o djelotvornosti

	lasmiditan		
	100 mg	200 mg	placebo
Mjere ishoda za djelotvornost kod samo jednog napadaja (ITT)	N = 419	N = 434	N = 443
Povlačenje boli 2 sata nakon primjene doze kod prvog napadaja			
Bolesnici s odgovorom (%)	25,8	29,3	8,4
p-vrijednost u odnosu na placebo	< 0,001	< 0,001	
Ublažavanje boli 2 sata nakon primjene doze kod prvog napadaja			
Bolesnici s odgovorom (%)	65,4	65,2	41,3
p-vrijednost u odnosu na placebo	< 0,001	< 0,001	
Održan izostanak boli 24 sata nakon primjene doze kod prvog napadaja			
Bolesnici s odgovorom (%)	13,6	17,3	4,3
p-vrijednost u odnosu na placebo	< 0,001	< 0,001	
Povlačenje najneugodnijeg simptoma 2 sata nakon primjene doze kod prvog napadaja	N = 376	N = 395	N = 396
Bolesnici s odgovorom (%)	40,4	39,0	28,0
p-vrijednost u odnosu na placebo	< 0,001	0,001	
Mjere ishoda za dosljednost učinka (ITT populacija za ocjenu dosljednosti učinka)			
Povlačenje boli 2 sata nakon primjene doze kod najmanje 2 od 3 napadaja	N = 340	N = 336	N = 373
Bolesnici s odgovorom (%)	14,4	24,4	4,3
p-vrijednost u odnosu na placebo	< 0,001	< 0,001	
Ublažavanje boli 2 sata nakon primjene doze kod najmanje 2 od 3 napadaja	N = 332	N = 333	N = 320
Bolesnici s odgovorom (%)	62,3	66,7	36,9
p-vrijednost u odnosu na placebo	< 0,001	< 0,001	

Kratice: ITT (engl. *intent-to-treat*) = populacija predviđena za liječenje

Slika 2. Postotak bolesnika koji su postigli povlačenje migrenske boli unutar 2 sata u ispitivanju CENTURION.



‡ Statistička značajnost za LTN 200 mg u odnosu na placebo; † Statistička značajnost za LTN 100 mg u odnosu na placebo

Kratice: LTN = lasmiditan

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka RAYVOW u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje migrenskih glavobolja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lasmiditan se nakon peroralne primjene brzo apsorbira uz medijan t_{max} od 1,8 sati. U bolesnika s migrenom farmakokinetika lasmiditana nije se razlikovala tijekom napadaja migrene i tijekom razdoblja između dvaju napadaja. Na temelju rezultata populacijske farmakokinetičke analize, predviđena apsolutna bioraspoloživost lijeka u rasponu kliničkih doza od 50 do 200 mg iznosi 50 – 58%. Primjena lasmiditana uz obrok s visokim udjelom masti povećala je srednje vrijednosti C_{max} i AUC-a lasmiditana za 22% odnosno 19% i produljila medijan t_{max} za 1 sat. Ne očekuje se da će ta razlika u izloženosti biti klinički značajna. Lasmiditan se u kliničkim ispitivanjima djelotvornosti primjenjivao neovisno o hrani.

Distribucija

Vezivanje lasmiditana za proteine u ljudskoj plazmi iznosi približno 55 – 60% i ne ovisi o koncentraciji u rasponu od 15 do 500 ng/ml. Procijenjena srednja vrijednost volumena distribucije iznosi 304 l.

Biotransformacija

Lasmiditan se metabolizira u jetri i izvan nje, prvenstveno posredstvom enzima koji ne pripadaju skupini CYP enzima, pri čemu je glavni metabolički put redukcija ketona na S-M8. Sljedeći enzimi

nisu bili uključeni u metabolizam lasmiditana: MAO-A, MAO-B, flavin monooksigenaza 3, CYP450 reduktaza, ksantin oksidaza, alkohol dehidrogenaza, aldehid dehidrogenaza i aldo-keto reduktaze.

Lasmiditan također prolazi oksidaciju do M7 na piperidinskom prstenu. U odnosu na lasmiditan, njegovi su metaboliti farmakološki neaktivni. Lasmiditan je supstrat P-gp-a *in vitro*.

Lasmiditan i njegovi glavni metaboliti induktori su CYP enzima *in vitro*. Lasmiditan inhibira CYP2D6 *in vitro*. Lasmiditan i njegov glavni metabolit nisu inhibitori MAO-A. Lasmiditan inhibira efluksne prijenosnike P-gp, BCRP i OCT1 *in vitro*. Lasmiditan inhibira bubrežne prijenosnike OCT2, MATE1 i MATE2-K *in vitro*.

Kliničko ispitivanje interakcija između lijekova ukazuje na to da je lasmiditan slab inhibitor P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Lasmiditan se eliminirao uz geometrijsku srednju vrijednost $t_{1/2}$ od približno 5,7 sati. Kod svakodnevne primjene nije opažena akumulacija lasmiditana. Procijenjena srednja vrijednost ukupnog klirensa lijeka iz tijela iznosila je 66,2 l/h. Lasmiditan u pravilu pokazuje linearnu farmakokinetiku unutar kliničkog raspona doza od 50 do 200 mg. Lasmiditan se prvenstveno eliminira metabolizmom. Izlučivanje kroz bubrege sporedan je put klirensa lasmiditana, pa je tako približno 3% doze pronađeno u mokraći u obliku neizmijenjenog lijeka. Metabolit S-M8 činio je približno 66% doze u mokraći, pri čemu je većina doze pronađena unutar 48 sati nakon primjene lijeka.

Posebne populacije

Dob, spol, rasa, etničko podrijetlo i tjelesna težina

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob, spol, rasa, etničko podrijetlo i tjelesna težina nisu u značajnoj mjeri utjecali na izloženost lasmiditanu. U jednom je ispitivanju spol utjecao na farmakokinetiku lasmiditana, pa su tako u žena opažene veće vrijednosti C_{max} (~20 – 30%) i AUC-a (~30%) nego u muškaraca, neovisno o tome je li se lasmiditan primjenjivao uz obrok ili natašte. Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob, spol, rasu, etničko podrijetlo ni tjelesnu težinu.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod primjene lasmiditana u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) opažena je 18% veća izloženost prema AUC(0-∞) i 13% veći C_{max} nego u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Ne očekuje se da će ta razlika u izloženosti biti klinički značajna. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A odnosno B) izloženost lasmiditanu bila je 11% odnosno 35% veća [AUC(0-∞)] nego u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. Vrijednost C_{max} bila je 19% veća u ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije i 33% veća u onih s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Ne očekuje se da će ta razlika u izloženosti biti klinički značajna. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Primjena lasmiditana nije se ispitivala u osoba s teškim oštećenjem jetrene funkcije i stoga se ne preporučuje u toj populaciji.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost je procjenjivana u ispitivanju na štakorima u trajanju od 2 godine, te ispitivanju na transgeničnim miševima u trajanju od 6 mjeseci. U štakora je zabilježeno povećanje smrti vezane uz tumore hipofize kod mužjaka. Značaj ovih nalaza na rizik kod ljudi nije poznat. Nisu nađeni dokazi kancerogenosti kod miševa.

Lasmiditan nije bio genotoksičan na temelju rezultata Amesova testa na bakterijama, ispitivanja kromosomskih aberacija na stanicama jajnika kineskog hrčka ni mikronukleosnog testa na miševima.

Razvojna i reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na štakorima nisu opaženi učinci na plodnost mužjaka ni ženki.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja na štakorima i kunićima opažene su smanjena tjelesna težina ploda i skeletne varijacije; u kunića je zabilježeno blago povećanje stope gubitka ploda nakon implantacije (embriofetalna smrtnost), a incidencija kardiovaskularnih poremećaja (malformacija) u ploda bila je niska. Izloženost lijeku pri dozama od 175 mg/kg na dan (štakori) odnosno 75 mg/kg na dan (kunići) pri kojima nisu opaženi nikakvi štetni učinci bila je približno 37 odnosno 1,5 puta veća od izloženosti koja se postiže primjenom doze od 200 mg u ljudi.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima pri najvišoj ispitivanoj dozi od 225 mg/kg na dan opaženi su produljena gestacija i okot te povećan broj mrtvorodne mladunčadi i povećana postnatalna smrtnost. Pri tako visokoj razini izloženosti smanjenje srednje vrijednosti tjelesne težine opaženo u mladunaca F1 generacije obaju spolova tijekom razdoblja sisanja održalo se tijekom cijelog razdoblja sazrijevanja tih mladunaca bez oporavka. Procjenjuje se da je izloženost lijeku pri dozi od 150 mg/kg na dan pri kojoj nisu opaženi nikakvi štetni učinci bila > 19 puta veća od izloženosti koja se postiže primjenom doze od 200 mg u ljudi.

Svi učinci zabilježeni su pri razinama izloženosti koje su bile toksične za majku i koje su nadilazile razinu izloženosti koja se postiže primjenom kliničke doze od 200 mg u ljudi.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da su se lasmiditan i/ili njegovi metaboliti izlučivali u mlijeko ženki štakora u laktaciji.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
škrob, prethodno geliran
natrijev laurilsulfat

Film ovojnica (50 mg i 200 mg)

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid, crni (E172)

Film ovojnica (100 mg)

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze, koji su načinjeni od poliklorotrifluoroetilena (PCTFE)/polivinilklorida (PVC) i zatvoreni aluminijskom folijom, a dolaze u pakiranjima od 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 i 16 x 1 filmom obložene tablete.

Perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze, koji su načinjeni od polivinilklorida (PVC) i zatvoreni aluminijskom folijom, a dolaze u pakiranjima od 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 i 16 x 1 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

RAYVOW 50 mg filmom obložene tablete

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 obložene tablete

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 obložene tablete

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. kolovoza 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 50 MG

1. NAZIV LIJEKA

RAYVOW 50 mg filmom obložene tablete
lasmiditan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg lasmiditana (u obliku lasmiditansukcinata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

2 x 1 filmom obložena tableta
4 x 1 filmom obložena tableta
6 x 1 filmom obložena tableta
12 x 1 filmom obložena tableta
16 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte upravljati vozilima ni strojevima najmanje 8 sati nakon svake doze lijeka.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

RAYVOW 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 50 MG

1. NAZIV LIJEKA

RAYVOW 50 mg tablete
lasmiditan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 100 MG

1. NAZIV LIJEKA

RAYVOW 100 mg filmom obložene tablete
lasmiditan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lasmiditana (u obliku lasmiditansukcinata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

2 x 1 filmom obložena tableta
4 x 1 filmom obložena tableta
6 x 1 filmom obložena tableta
12 x 1 filmom obložena tableta
16 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte upravljati vozilima ni strojevima najmanje 8 sati nakon svake doze lijeka.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

RAYVOW 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 100 MG

1. NAZIV LIJEKA

RAYVOW 100 mg tablete
lasmiditan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 200 MG

1. NAZIV LIJEKA

RAYVOW 200 mg filmom obložene tablete
lasmiditan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg lasmiditana (u obliku lasmiditansukcinata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

2 x 1 filmom obložena tableta
4 x 1 filmom obložena tableta
6 x 1 filmom obložena tableta
12 x 1 filmom obložena tableta
16 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte upravljati vozilima ni strojevima najmanje 8 sati nakon svake doze lijeka.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

RAYVOW 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 200 MG

1. NAZIV LIJEKA

RAYVOW 200 mg tablete
lasmiditan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

RAYVOW 50 mg filmom obložene tablete
RAYVOW 100 mg filmom obložene tablete
RAYVOW 200 mg filmom obložene tablete
lasmiditan

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je RAYVOW i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati RAYVOW
3. Kako uzimati RAYVOW
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati RAYVOW
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je RAYVOW i za što se koristi

RAYVOW sadrži djelatnu tvar lasmiditan, koji se koristi za liječenje faze glavobolje tijekom napadaja migrene s aurom ili bez nje u odraslih bolesnika.

RAYVOW pomaže ublažiti ili ukloniti bol i druge simptome povezane s migrenskom glavoboljom. Ublažavanje boli može nastupiti već 30 minuta nakon uzimanja lijeka RAYVOW.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati RAYVOW

Nemojte uzimati RAYVOW

- ako ste alergični na lasmiditan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Nemojte poduzimati aktivnosti koje zahtijevaju potpunu pozornost, poput upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, unutar 8 sati nakon uzimanja svake doze lijeka RAYVOW, čak i ako se osjećate dovoljno dobro za takve aktivnosti, jer ovaj lijek može utjecati na sposobnost sigurnog upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ako se ne možete pridržavati ove preporuke, ne smijete uzimati RAYVOW.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete RAYVOW:

- ako uzimate lijekove koji povišuju razinu serotonina (pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i RAYVOW“). Ti lijekovi povećavaju rizik od nuspojava poput serotonininskog sindroma (rijetke reakcije koja može uzrokovati psihičke promjene poput halucinacija [vidite stvari kojih nema],

- uznemirenosti ili kome; ubrzane otkucaje srca; promjene krvnog tlaka; visoku tjelesnu temperaturu; stezanje mišića; otežano hodanje; mučninu, povraćanje ili proljev).
- ako uzimate druge lijekove ili tvari koje uzrokuju pospanost, poput tableta za spavanje, lijekova za psihijatrijske bolesti ili alkohola
 - ako ste ikad bili ovisni o lijekovima koji se izdaju na recept, alkoholu ili drugim drogama

Ako uzastopno uzimate bilo koje lijekove za liječenje migrene tijekom nekoliko dana ili tjedana, to može uzrokovati dugoročne svakodnevne glavobolje. Recite liječniku ako se to pojavi kod Vas jer ćete možda morati na neko vrijeme prekinuti liječenje.

Djeca i adolescenti

RAYVOW se ne smije primjenjivati u bolesnika mlađih od 18 godina jer nema dovoljno podataka o tome kako lijek djeluje u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i RAYVOW

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da prije uzimanja lijeka RAYVOW kažete svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate:

- lijekove koji usporavaju otkucaje srca, poput propranolola
- lijekove koji povišuju razinu serotonina (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina [SSRI], inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina [SNRI], tricikličke antidepressive, inhibitore monoaminooksidaze [MAO inhibitore] ili triptane)
- digoksin (koristi se za liječenje srčanih poremećaja)

RAYVOW s alkoholom

Potreban je oprez ako pijete alkohol dok uzimate RAYVOW.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nije poznato hoće li RAYVOW naškoditi nerođenom djetetu. Ne preporučuje se primjena lijeka RAYVOW tijekom trudnoće.

Ako dojite, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nije poznato izlučuje li se lasmiditan u majčino mlijeko. Preporučuje se izbjegavati dojenje tijekom 24 sata nakon liječenja da bi se količina lasmiditana kojoj je dijete izloženo svela na najmanju moguću mjeru.

Nije poznato utječe li RAYVOW na plodnost.

Upravljanje vozilima i strojevima

RAYVOW utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nemojte poduzimati aktivnosti koje zahtijevaju potpunu pozornost, poput upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, najmanje 8 sati nakon uzimanja svake doze lasmiditana, čak i ako se osjećate dovoljno dobro za takve aktivnosti. Ako se ne možete pridržavati ove preporuke, ne smijete uzimati RAYVOW.

RAYVOW sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati RAYVOW

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Preporučena početna doza je 100 mg lasmiditana. Vaš će liječnik odlučiti koja je doza lasmiditana prikladna za Vas.

- Ako se bol ne povuče nakon prve tablete, nemojte uzeti još jednu tabletu za liječenje istog napadaja jer je malo vjerojatno da će biti učinkovita.
- Ako se nakon prve tablete od 50 mg ili 100 mg migrena najprije potpuno povuče, a zatim ponovno javi, možete uzeti još jednu tabletu iste jačine, ne prije nego prođe 2 sata nakon prve doze.
- Ne smijete uzeti više od 200 mg lijeka unutar 24 sata.
- Ako Vam doza od 100 mg ne ublaži migrenu ili uzrokuje nuspojave, obratite se liječniku, koji će Vam možda preporučiti višu (200 mg) ili nižu (50 mg) dozu lijeka.

Primjena u djece i adolescenata te bolesnika s oštećenjem jetre

Primjena lijeka RAYVOW ne preporučuje se u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina), kao ni u bolesnika s teškim jetrenim tegobama.

Put primjene

RAYVOW je namijenjen za primjenu kroz usta. Tablet u progutajte s čašom vode tijekom faze glavobolje uslijed napadaja migrene. Tablet u možete uzeti s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka RAYVOW nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka RAYVOW nego što ste trebali, odmah se javite svom liječniku. Mogu se pojaviti neke od nuspojava opisanih u dijelu 4.

Ako ste zaboravili uzeti RAYVOW

RAYVOW je namijenjen za akutno liječenje migrenskih glavobolja i smije se uzimati samo onda kad je to potrebno.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ako nakon uzimanja ovog lijeka primijetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- alergijske reakcije, uključujući osip i oticanje vjeda, lica ili usana (manje često)
- znakove i simptome serotoniniskog sindroma, rijetke reakcije koja može uzrokovati psihičke promjene poput halucinacija (vidite stvari kojih nema), uznemirenosti ili kome; ubrzane otkucaje srca; promjene krvnog tlaka; visoku tjelesnu temperaturu; stezanje mišića; otežano hodanje; znakove u probavnom sustavu kao što su mučnina, povraćanje ili proljev.

Ostale nuspojave mogu uključivati:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- omaglica

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- pospanost
- umor
- bockanje ili trnci po koži
- mučnina
- utrnulost
- opća nelagoda
- osjećaj vrtnje i gubitak ravnoteže
- mišićna slabost

- otežano kontroliranje pokreta, npr. nedostatak koordinacije
- neuobičajeno osjećanje
- povraćanje
- loša kvaliteta sna
- osjećaj lupanja srca u prsima, npr. palpitacije
- poremećaji vida, npr. zamagljen vid

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- nemir ili nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja
- tresenje ili nevoljno drhtanje
- tjeskoba
- osjećaj vrućine ili hladnoće
- mišićni grčevi
- tromost
- nelagoda u ruci ili nozi
- poteškoće s koncentracijom
- promjene u razmišljanju, poput gubitka pamćenja ili nejasnog razmišljanja
- osjećaj da mozak ne radi kako bi trebao
- poteškoće s govorom, npr. nerazgovijetan govor
- smetenost
- nelagoda u prsnom košu
- osjećaj iznimne sreće ili uzbuđenja
- stanje kod kojega osoba vidi ili čuje stvari kojih nema
- nedostatak zraka ili otežano disanje

Lasmiditan je povezan s usporavanjem otkucaja srca (u prosjeku za približno 5 – 10 otkucaja u minuti) i malim povišenjem krvnog tlaka unutar nekoliko sati nakon primjene doze.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati RAYVOW

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što RAYVOW sadrži

- **Djelatna tvar** je lasmiditan.

- RAYVOW 50 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg lasmiditana (u obliku lasmiditansukcinata).
- RAYVOW 100 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lasmiditana (u obliku lasmiditansukcinata).
- RAYVOW 200 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg lasmiditana (u obliku lasmiditansukcinata).
- **Drugi** sastojci su: umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, natrijev laurilsulfat i prethodno geliran škrob.
 - Smjesa sive boje za tablete od 50 mg i 200 mg: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk, crni željezov oksid (E172).
 - Smjesa ljubičaste boje za tablete od 100 mg: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk, crni željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172).

Kako RAYVOW izgleda i sadržaj pakiranja

RAYVOW je dostupan u 3 jačine: 50 mg, 100 mg i 200 mg

- Filmom obložene tablete od 50 mg su svjetlosive, ovalne tablete s utisnutom oznakom „4312“ na jednoj strani i „L-50“ na drugoj strani.
- Filmom obložene tablete od 100 mg su svjetloljubičaste, ovalne tablete s utisnutom oznakom „4491“ na jednoj strani i „L-100“ na drugoj strani.
- Filmom obložene tablete od 200 mg su sive, ovalne tablete s utisnutom oznakom „4736“ na jednoj strani i „L-200“ na drugoj strani.

RAYVOW je dostupan u perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze, koji su načinjeni od poliklorotrifluoroetilena (PCTFE)/polivinilklorida (PVC) ili polivinilklorida (PVC) i zatvoreni aluminijskom folijom, a dolaze u pakiranjima od 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 i 16 x 1 filmom obložene tablete. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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-ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Organon Salud, S.L.

Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France

Tél: +33-(0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>