

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE}

RAYVOW 50 mg compresse rivestite con film
RAYVOW 100 mg compresse rivestite con film
RAYVOW 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RAYVOW 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di lasmiditan (come succinato).

RAYVOW 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lasmiditan (come succinato).

RAYVOW 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di lasmiditan (come succinato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compresse).

RAYVOW 50 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale di colore grigio chiaro di 8,9 x 4,9 mm, con impresso "4312" su un lato e "L-50" sull'altro.

RAYVOW 100 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale di colore viola chiaro di 11,2 x 6,15 mm, con impresso "4491" su un lato e "L-100" sull'altro.

RAYVOW 200 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale di colore grigio di 14,1 x 7,75 mm, con impresso "4736" su un lato e "L-200" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

RAYVOW è indicato per il trattamento acuto della fase cefalalgica degli attacchi di emicrania, con o senza aura, negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

In generale, la dose iniziale raccomandata negli adulti è 100 mg di lasmiditan per il trattamento acuto degli attacchi di emicrania. Se necessario, la dose può essere aumentata a 200 mg per una maggiore efficacia o ridotta a 50 mg per una maggiore tollerabilità.

Se la cefalea emicranica si ripresenta entro 24 ore dalla risposta iniziale dopo l'assunzione di 50 mg o 100 mg di lasmiditan, può essere assunta una seconda dose dello stesso dosaggio. La seconda dose non deve essere assunta entro 2 ore dalla dose iniziale.

Non devono essere assunti più di 200 mg nelle 24 ore.

Se un paziente non risponde alla prima dose, è improbabile che una seconda dose sia di beneficio nello stesso attacco.

Lasmiditan può essere assunto con o senza cibo.

Anziani (> 65 anni)

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario nessun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario nessun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. L'uso di lasmiditan non è stato studiato in soggetti con grave compromissione epatica e quindi non è raccomandato per questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di lasmiditan nei bambini di età compresa tra 6 e <18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non vi è alcun uso rilevante di lasmiditan nei bambini di età inferiore ai 6 anni per il trattamento dell'emicrania.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) e alterazione della capacità di guida

Lasmiditan è associato a reazioni avverse del SNC. In uno studio di guida simulata in soggetti sani, lasmiditan ha alterato significativamente la capacità di guidare (vedere paragrafo 4.7). I pazienti devono essere avvisati di non guidare o svolgere altre attività che richiedono un'elevata attenzione fino ad almeno 8 ore dopo l'assunzione di ciascuna dose di lasmiditan, anche se si sentono abbastanza bene da farlo. I pazienti che non possono seguire questa raccomandazione non devono assumere lasmiditan.

Sindrome serotoninergica

È stata riportata sindrome serotoninergica e può verificarsi con lasmiditan o quando somministrato con altri medicinali serotoninergici [ad es. inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), antidepressivi triciclici (TCA) e inibitori delle monoamino ossidasi (MAO)]. L'esperienza clinica sull'uso di lasmiditan e triptani in prossimità temporale è limitata. I rischi di sviluppare la sindrome serotoninergica possono essere additivi. I sintomi della sindrome serotoninergica possono includere alterazioni dello stato mentale (es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (es. tachicardia, pressione sanguigna labile, ipertermia), segni neuromuscolari (es. iperreflessia, incoordinazione) e/o segni e sintomi gastrointestinali (es. nausea, vomito, diarrea). Queste reazioni possono essere gravi. L'insorgenza dei sintomi di solito si verifica entro pochi minuti o ore dalla assunzione di una dose nuova o maggiore di un farmaco serotoninergico. Se il trattamento concomitante con altri farmaci serotoninergici è clinicamente giustificato, si consiglia un'adeguata osservazione del paziente, in particolare durante l'inizio del trattamento e in caso di aumenti della dose. Lasmiditan deve essere interrotto se si sospetta la sindrome serotoninergica.

Farmaci depressivi del SNC

A causa del potenziale di lasmiditan di causare sedazione, così come altre reazioni avverse cognitive e/o neuropsichiatriche, lasmiditan deve essere usato con cautela in combinazione con alcol o altri depressivi del SNC.

Potenziale uso improprio o abuso di medicinali

In uno studio sul potenziale di abuso umano con consumatori di droghe ricreative, singole dosi di 100 o 200 mg di lasmiditan sono state associate a un maggiore gradimento del farmaco rispetto al placebo. In uno studio separato, non c'era evidenza di astinenza fisica in soggetti sani a seguito di un'interruzione improvvisa dopo 7 giorni di somministrazione.

I pazienti devono essere valutati per il rischio di abuso di farmaci e osservati per segni di uso improprio o abuso di lasmiditan.

Cefalea da uso eccessivo di farmaci (MOH)

L'uso eccessivo di qualsiasi tipo di medicinale per il mal di testa può peggiorarlo. Se si verifica o si sospetta questa situazione, è necessario consultare un medico e interrompere il trattamento. La diagnosi di MOH deve essere sospettata nei pazienti che hanno mal di testa frequenti o quotidiani nonostante (o a causa del) l'uso regolare di medicinali per il mal di testa.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali per abbassare la frequenza cardiaca

Il lasmiditan è stato associato ad un abbassamento della frequenza cardiaca (FC). Il propranololo e il lasmiditan insieme hanno ridotto la FC di una media massima di 19,3 battiti per minuto (bpm), ovvero un'ulteriore riduzione di 5,1 bpm rispetto al solo propranololo. Questo deve essere preso in

considerazione per i pazienti in cui riduzioni di questa entità della FC possono destare preoccupazione, compresi i pazienti che assumono medicinali che riducono la frequenza cardiaca.

Medicinali serotoninergici

La somministrazione concomitante di lasmiditan e medicinali (ad es. SSRI, SNRI, TCA) che aumentano la serotonina può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica. L'esperienza clinica sull'uso di lasmiditan e triptani in prossimità temporale è limitata. I rischi di sviluppare la sindrome serotoninergica possono essere additivi. Si consiglia cautela (vedere paragrafo 4.4).

Potenziale effetto di lasmiditan su altri medicinali

Il dosaggio giornaliero di lasmiditan non ha alterato la farmacocinetica di midazolam, caffeina o tolbutamide, che sono substrati rispettivamente del CYP3A, CYP1A2 e CYP2C9. La somministrazione concomitante di lasmiditan con sumatriptan (substrato MAO-A e OCT1) o propranololo (substrato CYP2D6) non ha determinato cambiamenti clinicamente significativi nell'esposizione di questi medicinali. Dopo una singola dose di lasmiditan, la clearance renale della creatinina nelle 24 ore è leggermente diminuita (11 %) rispetto al placebo, senza variazioni della velocità di filtrazione glomerulare (GFR).

Lasmiditan è un inibitore *in vitro* della glicoproteina-P (P-gp) e della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP). In uno studio di interazione farmacologica, lasmiditan ha aumentato l'esposizione sistemica di dabigatran di circa il 25 % quando co-somministrato (substrato P-gp). Pertanto, quando RAYVOW viene somministrato con substrati di P-gp che hanno un indice terapeutico ristretto (come la digossina), l'aumento dell'esposizione sistemica del farmaco co-somministrato può essere clinicamente significativo (vedere paragrafo 5.2). Nello stesso studio, non è stato osservato alcun cambiamento significativo nella farmacocinetica di rosuvastatina (substrato BCRP) quando è stata co-somministrata con lasmiditan.

Potenziale effetto di altri medicinali su lasmiditan

Non è stata osservata alcuna variazione nella farmacocinetica di lasmiditan quando co-somministrato con dabigatran etexilato, rosuvastatina, sumatriptan o propranololo. In base alle sue vie metaboliche di clearance, è improbabile che gli inibitori o gli induttori del CYP influenzino l'esposizione a lasmiditan e non è stata osservata alcuna variazione nella farmacocinetica di lasmiditan quando co-somministrato con topiramato (induttore del CYP3A4 e inibitore del CYP2C19).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lasmiditan in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Gli effetti di lasmiditan sullo sviluppo fetale umano non sono noti. RAYVOW non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Lasmiditan e/o i suoi metaboliti sono escreti nel latte dei ratti in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono dati sulla presenza di lasmiditan nel latte umano, sugli effetti di lasmiditan sul lattante allattato o sugli effetti di lasmiditan sulla produzione di latte.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con RAYVOW tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il

beneficio della terapia per la donna. L'esposizione del neonato può essere ridotta al minimo evitando l'allattamento al seno nelle 24 ore successive al trattamento.

Fertilità

Non è noto se lasmiditan influisca sul potenziale riproduttivo umano. Gli studi sugli animali non indicano alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lasmiditan influenza significativamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Le prestazioni di guida sono state valutate utilizzando una simulazione di guida basata su computer. La misura dell'outcome primario era la differenza rispetto al placebo nella deviazione standard della posizione laterale (SDLP), una misura delle prestazioni di guida. La somministrazione di dosi singole da 50 mg, 100 mg o 200 mg di lasmiditan ha alterato significativamente la capacità dei soggetti di guidare 90 minuti dopo la somministrazione. In un altro studio con lasmiditan 100 mg o 200 mg, le prestazioni di guida non hanno raggiunto la soglia per la compromissione della guida a 8 ore o successivamente dopo la somministrazione di RAYVOW a nessuna delle due dosi.

I pazienti devono essere avvisati di non svolgere attività che richiedono un'elevata attenzione, come usare macchinari o guidare, per almeno 8 ore dopo l'assunzione di ciascuna dose di lasmiditan, anche se si sentono abbastanza bene da farlo. I pazienti che non possono seguire questa raccomandazione non devono assumere lasmiditan (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono capogiro (19,9 %), sonnolenza (7,8 %), affaticamento (7,7 %), parestesia (6,8 %), nausea (4,9 %), vertigini (2,6 %), ipoestesia (2,5 %) e debolezza muscolare (2,3 %). La maggior parte degli eventi avversi ha mostrato una relazione dose-risposta.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Nella tabella seguente sono elencate le reazioni avverse secondo la terminologia MedDRA sulla base della classificazione per sistemi ed organi e per frequenza. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. Le classificazioni di frequenza sono: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Disturbi psichiatrici		Anomalie del sonno	Confusione Allucinazioni Umore euforico Ansia Irrequietezza	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Incoordinazione Parestesie Ipoestesia Sonnolenza	Letargia Alterazione dell'attenzione Disturbo cognitivo Alterazione mentale Tremore Anomalie del linguaggio	Sindrome serotoninergica
Patologie dell'occhio		Deficit visivo		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine		
Patologie cardiache		Palpitazioni		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea	
Patologie gastrointestinali		Vomito Nausea		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Debolezza muscolare	Spasmo muscolare Fastidio agli arti	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sensazione di anormalità Fatica Malessere	Fastidio al torace Sensazione di caldo o sensazione di freddo	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Diminuzione della frequenza cardiaca

Negli studi di farmacologia clinica, lasmiditan è stato associato a diminuzioni della frequenza cardiaca da 5 a 10 bpm rispetto a una diminuzione di 2-5 bpm con il placebo. L'incidenza della bradicardia (< 50 bpm e una diminuzione dal basale $\geq$ 15 bpm) osservata nei soggetti trattati con lasmiditan è stata del 7 % con 50 mg, 3 % con 100 mg, 4 % con 200 mg e 1 % con placebo.

Aumento della pressione sanguigna

La somministrazione di una singola dose di lasmiditan può portare ad un aumento transitorio della pressione sanguigna. In volontari sani non anziani è stato osservato un aumento medio rispetto al basale della pressione sanguigna sistolica e diastolica ambulatoriale di circa 2-3 mm Hg un'ora dopo la somministrazione di 200 mg di lasmiditan, rispetto a un aumento di circa 1 mm Hg con il placebo. In volontari sani di età superiore a 65 anni, l'aumento medio rispetto al basale della pressione sanguigna sistolica ambulatoriale è stato di 7 mm Hg un'ora dopo la somministrazione di 200 mg di lasmiditan rispetto a un aumento medio di 4 mm Hg con il placebo. Entro 2 ore, non si sono verificati aumenti della pressione sanguigna media con lasmiditan rispetto al placebo. I dati clinici sull'uso di lasmiditan in pazienti con cardiopatia ischemica sono limitati.

Ipersensibilità

Eventi di ipersensibilità, inclusi angioedema, rash e reazione di fotosensibilità, si sono verificati in pazienti trattati con lasmiditan. Negli studi clinici, è stata riportata ipersensibilità nello 0,1 % dei pazienti trattati con lasmiditan rispetto a nessun paziente nel gruppo placebo; tutti gli eventi sono stati di gravità da lieve a moderata e si sono verificati da pochi minuti a un giorno dopo la somministrazione di lasmiditan. Se si verifica una reazione di ipersensibilità grave o severa, deve essere iniziata una terapia appropriata e la somministrazione di lasmiditan deve essere interrotta.

Capogiro

Negli studi clinici, capogiro è stata la reazione avversa più comune, riportata nel 19,9 % dei pazienti. È stata generalmente di gravità da lieve a moderata (capogiro grave 1,2%) e autolimitante con un tempo mediano di insorgenza di 0,7 ore e una durata mediana di 2 ore. Non sono stati riportati incidenti o lesioni in pazienti che hanno riportato capogiro. La frequenza dei pazienti che riferiscono capogiro e altri eventi avversi comuni generalmente diminuisce con la ripetizione della somministrazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza negli studi clinici con il sovradosaggio di lasmiditan è limitata. Nei casi segnalati come sovradosaggio, gli eventi avversi sono stati simili a quelli osservati a dosi inferiori, inclusi capogiro, sonnolenza, affaticamento, parestesia e ipoestesia, ma non sono stati associati ad un aumento della gravità o della frequenza. Tuttavia, poiché sono possibili reazioni avverse in caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere avviato un trattamento sintomatico appropriato. Non sono noti antidoti per il sovradosaggio di lasmiditan.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, preparazioni antiemicrania, codice ATC: N02CC08

Meccanismo d'azione

Lasmiditan è un agonista ad alta affinità del recettore della 5-idrossitriptamina 1F (5-HT_{1F}), a penetrazione centrale. Il preciso meccanismo d'azione non è noto, tuttavia, gli effetti terapeutici di lasmiditan nel trattamento dell'emicrania presumibilmente implicano effetti agonistici sul recettore 5-HT_{1F}, una diminuzione del rilascio di neuropeptide e un'inibizione delle vie del dolore, incluso il nervo trigemino.

Effetti farmacodinamici

In studi di legame *in vitro*, lasmiditan ha mostrato una selettività > 440 volte per il recettore 5-HT_{1F} rispetto ai recettori 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}. Lasmiditan non determina costrizione delle arterie coronarie umane *ex-vivo*, delle arterie mammarie interne umane *ex-vivo* o delle arterie meningee medie umane *ex-vivo*, probabilmente a causa della sua bassa affinità per il recettore vasocostrittore 5-HT_{1B}.

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio approfondito sull'intervallo QT, lasmiditan è stato associato a una diminuzione della frequenza cardiaca di 6 bpm rispetto al placebo e la somministrazione di una dose sovratrapuntica di 400 mg ha suggerito un prolungamento del QTc nelle donne. Le analisi dei sottogruppi hanno suggerito differenze legate al genere, poiché è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc più pronunciato nel sottogruppo femminile. Tuttavia, poiché la dose massima raccomandata è limitata a 200 mg, non è previsto alcun effetto clinicamente rilevante.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di lasmiditan sono state studiate in tre studi di fase 3, randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco in pazienti adulti (N = 5910). Gli studi hanno arruolato pazienti di età pari o superiore a 18 anni con 3 - 8 attacchi di emicrania al mese ed emicrania almeno moderatamente invalidante (punteggio Migraine Disability Assessment (MIDAS) ≥ 11).

Studi sul singolo attacco

La popolazione arruolata negli studi sull'attacco singolo (SAMURAI e SPARTAN) è stata prevalentemente femminile (84%) con un'età media di 42,3 anni. I pazienti hanno avuto una media di 5,2 attacchi di emicrania al mese nei 3 mesi precedenti l'arruolamento e un punteggio totale MIDAS medio di 31,7. Lo studio SAMURAI, ma non lo studio SPARTAN, ha escluso i pazienti con malattia coronarica nota, aritmia clinicamente significativa o ipertensione non controllata. Il 78,3 % dei pazienti aveva almeno un fattore di rischio cardiovascolare, inclusa età > 40 anni (54,2 %), colesterolo HDL basso (31,1 %), pressione sanguigna alta/ipertensione (21,3 %), fumatore abituale (14,3 %), colesterolo totale alto (10,9 %) e storia di diabete (5,9 %), oltre all'emicrania. Al 21,7% dei pazienti sono stati prescritti medicinali preventivi per l'emicrania e il 37 % ha assunto un triptano entro 3 mesi dall'ingresso nello studio. Il sintomo più fastidioso (Most Bothersome Symptom, MBS) era la fotofobia (50,3 %), seguita da nausea (22,2 %) e fonofobia (20,6 %). In questi studi, è stata consentita una seconda dose del farmaco in studio o di altro medicinale da 2 a 24 ore dopo il trattamento iniziale per l'emicrania persistente o ricorrente.

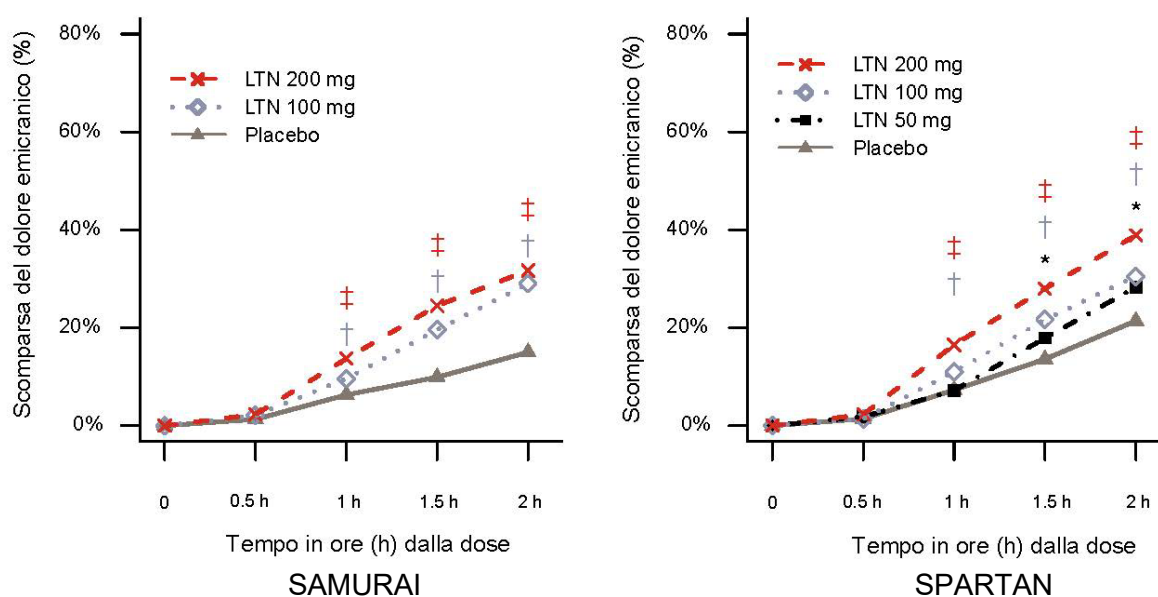
Gli endpoint primari e secondari principali in entrambi gli studi erano la percentuale di pazienti senza dolore e la percentuale di pazienti senza MBS, rispetto al placebo, 2 ore dopo il trattamento.

Entrambi gli studi hanno raggiunto gli endpoint primari e secondari principali. Tutte le dosi di lasmiditan hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente significativo nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto la scomparsa del dolore, la scomparsa dei MBS e il sollievo dal dolore (definito come una riduzione della gravità del dolore da moderato o grave al basale a lieve o nessuno o da lieve a nessuno) 2 ore dopo il trattamento (vedere Tabella 2). La tempistica dell'inizio della scomparsa del dolore è mostrata nella Figura 1; l'inizio del sollievo dal dolore ha seguito lo stesso schema della scomparsa del dolore con 50 mg e 100 mg, con un'ulteriore separazione dal placebo osservata già a 30 minuti per la dose da 200 mg (17,7% per 200 mg vs 11,6% per placebo, $p = 0,004$ nello studio SAMURAI, 18,6% per 200 mg vs 14,7% per placebo, $p = 0,014$ nello studio SPARTAN).

Tabella 2. Studi SAMURAI e SPARTAN: Riassunto dei dati di efficacia

	SAMURAI			SPARTAN			
	lasmiditan		Placebo	lasmiditan			Placebo
	100 mg	200 mg		50 mg	100 mg	200 mg	
Scomparsa del dolore a 2 ore							
N	503	518	524	556	532	528	540
Pazienti responders (%)	28,2	32,2	15,3	28,6	31,4	38,8	21,3
p-value	< 0,001	< 0,001		0,006	< 0,001	< 0,001	
Scomparsa dei MBS a 2 ore							
N	469	481	488	512	500	483	514
Pazienti responders (%)	40,9	40,7	29,5	40,8	44,2	48,7	33,5
p-value	< 0,001	< 0,001		0,018	< 0,001	< 0,001	
Sollievo dal dolore a 2 ore							
N	562	555	554	598	571	565	576
Pazienti responders (%)	54,1	54,6	39,2	55,5	59,7	60,7	44,9
p-value	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Figura 1. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto la scomparsa del dolore emicranico entro 2 ore negli studi SAMURAI e SPARTAN.



‡ Significatività statistica per LTN 200 mg vs placebo; † Significatività statistica per LTN 100 mg vs placebo; * Significatività statistica per LTN 50 mg vs placebo

Abbreviazioni: LTN = lasmiditan

Studio sulla consistenza dell'effetto

In uno studio che valutava la consistenza dell'effetto, i pazienti sono stati trattati con lasmiditan 100 mg, 200 mg o controllo per 4 attacchi di emicrania (CENTURION). Nel gruppo di controllo, i pazienti hanno ricevuto una singola dose di lasmiditan 50 mg per trattare il terzo o il quarto attacco e placebo per gli attacchi rimanenti. La popolazione arruolata era prevalentemente femminile (84%) con un'età media di 41,4 anni. I pazienti hanno avuto una media di 4,9 attacchi di emicrania al mese nei 3 mesi precedenti l'arruolamento e un punteggio totale MIDAS medio di 31,9. Lo studio non ha escluso i pazienti con malattie cardiovascolari e il 58,5 % dei pazienti aveva almeno un fattore di rischio cardiovascolare, tra cui età > 40 anni (52,8 %), colesterolo totale alto (10,8 %), pressione alta/ipertensione (16,9 %) e storia di diabete (3,1 %), oltre all'emicrania. Il 28,8 % dei pazienti

assumeva contestualmente medicinali preventivi per l'emicrania e il 65,0 % aveva precedentemente assunto un triptano. Il MBS è stato fotofobia (39,7 %), seguita da nausea (31,9 %) e fonofobia (19,3 %).

Gli endpoint co-primari erano la percentuale di pazienti che 2 ore dopo il trattamento erano liberi dal dolore dopo il primo attacco e quelli che erano liberi dal dolore, in almeno 2 attacchi su 3, rispetto al placebo.

Lo studio ha raggiunto i suoi endpoint primari e tutti i principali endpoint secondari. Entrambe le dosi di 100 mg e 200 mg di lasmiditan hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente significativo nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto la scomparsa del dolore, sollievo dal dolore (una riduzione della gravità del dolore da moderata o grave al basale a lieve o nessuna o da lieve a nessuna), scomparsa dei MBS 2 ore dopo il trattamento e scomparsa del dolore mantenuta dopo 24 ore (vedere Tabella 3). La tempistica dell'inizio della scomparsa del dolore è mostrata nella Figura 2. Il sollievo dal dolore ha seguito lo stesso schema della scomparsa del dolore con 50 mg e 100 mg ed è stato osservato già a 30 minuti con la dose di 200 mg (22,4 % per 200 mg vs 14,0 % per placebo, $p = 0,001$).

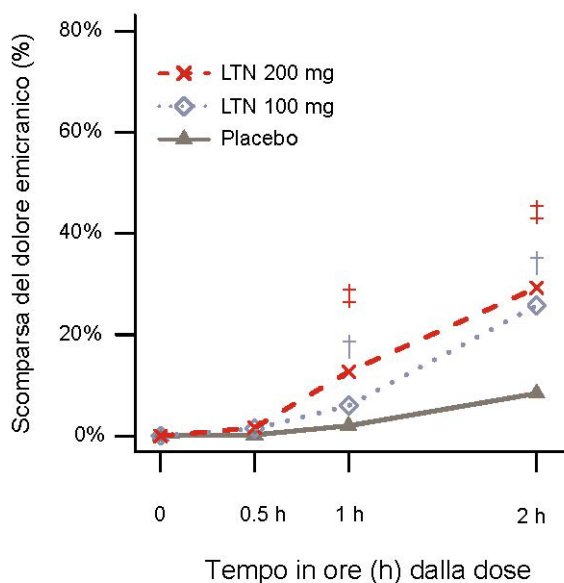
Entrambe le dosi hanno dimostrato la consistenza dell'effetto con un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente significativo nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto la scomparsa del dolore e il sollievo dal dolore in almeno 2 attacchi su 3 (vedere Tabella 3).

Tabella 3. Studio CENTURION: Riassunto dei dati di efficacia

	lasmiditan		
	100 mg	200 mg	Placebo
Endpoints singolo attacco (ITT)	N = 419	N = 434	N = 443
Scomparsa del dolore a 2 ore dopo la dose durante il primo attacco			
Pazienti responders (%)	25,8	29,3	8,4
p-value rispetto a placebo	< 0,001	< 0,001	
Sollievo dal dolore a 2 ore dopo la somministrazione durante il primo attacco			
Pazienti responders (%)	65,4	65,2	41,3
p-value rispetto a placebo	< 0,001	< 0,001	
Scomparsa del dolore mantenuta fino a 24 ore dopo la somministrazione durante il primo attacco			
Pazienti responders (%)	13,6	17,3	4,3
p-value rispetto a placebo	< 0,001	< 0,001	
Scomparsa dei MBS a 2 ore dopo la somministrazione durante il primo attacco	N = 376	N = 395	N = 396
Pazienti responders (%)	40,4	39,0	28,0
p-value rispetto a placebo	< 0,001	0,001	
Endpoints di consistenza (ITT Consistency)			
Scomparsa del dolore a 2 ore dopo la somministrazione in almeno 2 attacchi su 3	N = 340	N = 336	N = 373
Pazienti responders (%)	14,4	24,4	4,3
p-value rispetto a placebo	< 0,001	< 0,001	
Sollievo dal dolore a 2 ore dopo la somministrazione in almeno 2 attacchi su 3	N = 332	N = 333	N = 320
Pazienti responders (%)	62,3	66,7	36,9
p-value rispetto a placebo	< 0,001	< 0,001	

Abbreviazioni: ITT = intent to treat

Figura 2. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto la scomparsa del dolore emicranico entro 2 ore nello studio CENTURION.



‡ Significatività statistica per LTN 200 mg vs placebo; † Significatività statistica per LTN 100 mg vs placebo

Abbreviazioni: LTN = lasmiditan

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rayvow in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della cefalea emicranica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, lasmiditan viene rapidamente assorbito con un t_{max} mediano di 1,8 ore. Nei pazienti con emicrania, la farmacocinetica di lasmiditan non è risultata diversa durante un attacco di emicrania rispetto al periodo interictale. Nell'intervallo di dosaggio clinico compreso tra 50 e 200 mg, si prevede che la biodisponibilità assoluta sia compresa tra il 50 % e il 58 % in base ai risultati dell'analisi farmacocinetica di popolazione. La somministrazione concomitante di lasmiditan con un pasto ricco di grassi ha aumentato i valori medi di C_{max} e AUC di lasmiditan rispettivamente del 22 % e del 19 % e ha ritardato il t_{max} mediano di 1 ora. Questa differenza di esposizione non dovrebbe essere clinicamente significativa. Lasmiditan è stato somministrato indipendentemente dal cibo negli studi di efficacia clinica.

Distribuzione

Il legame di lasmiditan alle proteine plasmatiche umane è approssimativamente dal 55 % al 60 % e, indipendentemente dalla concentrazione, è compreso tra 15 e 500 ng/mL. Il volume medio di distribuzione stimato è stato di 304 L.

Biotrasformazione

Lasmiditan subisce un metabolismo epatico ed extraepatico principalmente da parte di enzimi non-CYP, con la riduzione dei chetoni a S-M8 come via principale. I seguenti enzimi non sono stati

coinvolti nel metabolismo di lasmiditan: MAO-A, MAO-B, flavina monoossigenasi 3, CYP450 riduttasi, xantina ossidasi, alcool deidrogenasi, aldeide deidrogenasi e aldo-cheto riduttasi.

Lasmiditan è anche ossidato sull'anello piperidinico a M7. Rispetto al lasmiditan, i metaboliti sono farmacologicamente inattivi. Lasmiditan è un substrato di P-gp *in vitro*.

Lasmiditan e i suoi principali metaboliti sono induttori *in vitro* degli enzimi CYP. Lasmiditan inibisce il CYP2D6 *in vitro*. Lasmiditan e il suo principale metabolita non sono inibitori di MAO-A.

Lasmiditan inibisce i trasportatori di efflusso P-gp, BCRP e OCT1 *in vitro*. Lasmiditan inibisce i trasportatori renali OCT2, MATE1 e MATE2-K *in vitro*.

Uno studio clinico di interazione farmacologica indica che lasmiditan è un inibitore debole della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Lasmiditan è stato eliminato con un valore medio geometrico di $t_{1/2}$ di circa 5,7 ore. Non è stato osservato accumulo di lasmiditan con il dosaggio giornaliero. La clearance corporea totale media stimata è stata di 66,2 L/h. Lasmiditan generalmente mostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosaggio clinico compreso tra 50 e 200 mg. Lasmiditan viene eliminato principalmente tramite la via metabolica. L'escrezione renale è una via minore di clearance di lasmiditan con circa il 3 % della dose recuperata come lasmiditan immodificato nelle urine. Il metabolita S-M8 ha rappresentato circa il 66 % della dose nelle urine, per la maggior parte recuperato entro 48 ore dalla somministrazione.

Popolazioni particolari

Età, genere, razza, etnia e peso corporeo

Età, genere, razza, etnia e peso corporeo non hanno avuto un effetto significativo sull'esposizione in un'analisi farmacocinetica di popolazione di lasmiditan. In uno studio, il genere sessuale ha avuto un effetto sulla farmacocinetica di lasmiditan con una C_{max} (~ 20 – 30 %) e una AUC (~ 30 %) più elevate nelle donne rispetto agli uomini, indipendentemente dal fatto che lasmiditan fosse somministrato a stomaco pieno o a digiuno. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base a età, genere, razza, etnia o peso corporeo.

Compromissione renale

La somministrazione di lasmiditan a soggetti con compromissione renale grave ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) ha dimostrato un'esposizione maggiore del 18 % nell'AUC(0-∞) e una C_{max} superiore del 13 %, rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Questa differenza di esposizione non dovrebbe essere clinicamente significativa. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave.

Compromissione epatica

Nei soggetti con compromissione epatica lieve e moderata (Child-Pugh Classe A e B, rispettivamente) l'esposizione a lasmiditan è stata rispettivamente dell'11 % e del 35 %, più alta [AUC(0-∞)] rispetto a quella dei soggetti con normale funzionalità epatica. La C_{max} è stata più alta del 19 % e del 33 %, rispettivamente, nei soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata. Questa differenza di esposizione non dovrebbe essere clinicamente significativa. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. L'uso di lasmiditan non è stato studiato in soggetti con grave insufficienza epatica e pertanto non è raccomandato per questa popolazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La cancerogenicità è stata valutata in uno studio di due anni sui ratti e in uno studio di sei mesi sui topi transgenici. Nei ratti è stato osservato un aumento dei decessi correlati al tumore ipofisario nei ratti maschi. La rilevanza di questi risultati in termini di rischio per l'uomo non è nota. Nessuna evidenza di cancerogenicità è stata osservata nei topi.

Lasmiditan non è stato genotossico sulla base dei risultati del test di Ames sui batteri, di uno studio sull'aberrazione cromosomica nelle cellule ovariche di criceto cinese e dei test del micronucleo nei topi.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Negli studi sui ratti non sono stati rilevati effetti sulla fertilità maschile o femminile.

Negli studi sullo sviluppo embrionofetale con ratti e conigli, si sono verificate diminuzione del peso corporeo fetale e variazioni scheletriche; nei conigli c'è stato un leggero aumento della perdita post-impianto (mortalità embrionofetale) e difetti cardiovascolari fetali (malformazioni) si sono verificati con una bassa incidenza. L'esposizione alle dosi senza effetti avversi osservati di 175 mg/kg/giorno (ratti) e 75 mg/kg/giorno (conigli) è stata di circa 37 e 1,5 volte, rispettivamente, superiore a quella dell'uomo a 200 mg.

In uno studio pre e postnatale sui ratti, si sono verificati una gestazione e un parto prolungati e un aumento del numero di piccoli nati morti e della frequenza di morte postnatale alla dose massima testata di 225 mg/kg/giorno. A questa elevata esposizione, una diminuzione del peso corporeo medio dei cuccioli F1 osservata durante la fase di pre-svezzamento in entrambi i generi è stata mantenuta per tutta la fase di maturazione F1 senza alcun recupero. L'esposizione alla dose senza effetti osservati di 150 mg/kg/giorno è stata stimata approssimativamente > 19 volte superiore a quella dell'uomo a 200 mg.

Tutti gli effetti si sono verificati a esposizioni tossiche per la madre superiori all'esposizione umana con una dose clinica di 200 mg.

Studi sugli animali hanno dimostrato che lasmiditan e/o i suoi metaboliti sono stati escreti nel latte di ratti in allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Amido pregelatinizzato
Sodio laurilsolfato

Film di rivestimento (50 mg e 200 mg):

Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco
Ossido di ferro nero (E172)

Film di rivestimento (100 mg):

Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco

Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di policlorotrifluoroetilene/polivinilcloruro (PCTFE/PVC) divisibili per dose unitaria, sigillati con un foglio di alluminio in confezioni da 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 e 16 x 1 compresse rivestite con film.

Blister di polivinilcloruro (PVC) divisibili per dose unitaria, sigillati con un foglio di alluminio in confezioni da 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 e 16 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RAYVOW 50 mg compresse rivestite con film

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 compresse rivestite con film

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 compresse rivestite con film

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 agosto 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 50 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RAYVOW 50 mg compresse rivestite con film
lasmiditan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di lasmiditan (come succinato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

2 x 1 compresse rivestite con film
4 x 1 compresse rivestite con film
6 x 1 compresse rivestite con film
12 x 1 compresse rivestite con film
16 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non guidare o utilizzare macchinari per almeno 8 ore dopo ogni dose.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1587/001 (2 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/002 (4 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/003 (6 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/004 (12 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/005 (16 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/006 (2 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/007 (4 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/008 (6 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/009 (12 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/010 (16 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RAYVOW 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 50 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RAYVOW 50 mg compresse
lasmiditan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 100 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RAYVOW 100 mg compresse rivestite con film
lasmiditan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lasmiditan (come succinato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

2 x 1 compresse rivestite con film

4 x 1 compresse rivestite con film

6 x 1 compresse rivestite con film

12 x 1 compresse rivestite con film

16 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non guidare o utilizzare macchinari per almeno 8 ore dopo ogni dose.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1587/011 (2 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/012 (4 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/013 (6 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/014 (12 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/015 (16 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/016 (2 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/017 (4 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/018 (6 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/019 (12 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/020 (16 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RAYVOW 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 100 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RAYVOW 100 mg compresse
lasmiditan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 200 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RAYVOW 200 mg compresse rivestite con film
lasmiditan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di lasmiditan (come succinato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

2 x 1 compresse rivestite con film
4 x 1 compresse rivestite con film
6 x 1 compresse rivestite con film
12 x 1 compresse rivestite con film
16 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non guidare o utilizzare macchinari per almeno 8 ore dopo ogni dose.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1587/021 (2 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/022 (4 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/023 (6 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/024 (12 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/025 (16 x 1 compresse rivestite con film PCTFE/PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/026 (2 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/027 (4 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/028 (6 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/029 (12 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)
EU/1/21/1587/030 (16 x 1 compresse rivestite con film PVC/alu blister)

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RAYVOW 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 200 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RAYVOW 200 mg compresse
lasmiditan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

RAYVOW 50 mg compresse rivestite con film
RAYVOW 100 mg compresse rivestite con film
RAYVOW 200 mg compresse rivestite con film
lasmiditan

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è RAYVOW e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere RAYVOW
3. Come prendere RAYVOW
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare RAYVOW
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è RAYVOW e a cosa serve

RAYVOW contiene il principio attivo lasmiditan che è usato per trattare il mal di testa negli attacchi acuti di emicrania, con o senza aura, negli adulti.

RAYVOW aiuta a ridurre o ad eliminare il dolore e altri sintomi associati alla cefalea emicranica. Il sollievo dal dolore può essere avvertito già 30 minuti dopo l'assunzione di RAYVOW.

2. Cosa deve sapere prima di prendere RAYVOW

Non prenda RAYVOW

- se è allergico a lasmiditan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Non prenda parte ad attività che richiedono la sua piena attenzione, come guidare o usare macchinari, entro 8 ore dall'assunzione di ogni dose di RAYVOW, anche se si sente abbastanza bene da farlo, perché può influenzare la sua capacità di guidare o utilizzare macchinari in sicurezza. Se non può seguire questa raccomandazione, non deve prendere RAYVOW.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere RAYVOW se:

- sta assumendo medicinali che aumentano il livello di serotonina (vedere "Altri medicinali e RAYVOW"). Questi medicinali aumentano il rischio di effetti indesiderati come la sindrome serotoninergica (una reazione rara che può causare alterazioni mentali, come vedere cose che non ci sono (allucinazioni), agitazione o coma; battito cardiaco accelerato; alterazioni della

- pressione sanguigna; temperatura corporea elevata; muscoli contratti; difficoltà a camminare; nausea, vomito o diarrea)
- sta assumendo altri medicinali o sostanze che causano sonnolenza come sonniferi, medicinali per condizioni psichiatriche o alcol
 - è mai stato dipendente da medicinali soggetti a prescrizione medica, alcol o altri farmaci.

Se usa ripetutamente qualsiasi medicinale per il trattamento dell'emicrania per diversi giorni o settimane, ciò può causare mal di testa quotidiani a lungo termine. Informi il medico se si verifica questo problema poiché potrebbe essere necessario interrompere il trattamento per un po'.

Bambini e adolescenti

RAYVOW non deve essere somministrato a pazienti di età inferiore ai 18 anni perché non ci sono informazioni sufficienti su come funziona in questa fascia di età.

Altri medicinali e RAYVOW

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista prima di prendere RAYVOW se sta assumendo:

- medicinali che riducono la frequenza cardiaca, come il propranololo
- medicinali che aumentano il livello di serotonina (inclusi SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici, inibitori delle monoamino ossidasi [IMAO] o triptani).
- digossina (usata per il trattamento di disturbi cardiaci)

RAYVOW con alcol

Deve essere prestata attenzione se beve alcolici durante l'assunzione di RAYVOW.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non è noto se RAYVOW avrà effetti dannosi sul nascituro. RAYVOW non è raccomandato durante la gravidanza.

Se sta allattando, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non è noto se lasmiditan passi nel latte materno. Si raccomanda di evitare l'allattamento al seno nelle 24 ore successive al trattamento per ridurre al minimo la quantità di lasmiditan trasmessa al bambino.

Non è noto se RAYVOW influisca sulla fertilità.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

RAYVOW influenza la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non prenda parte ad attività che richiedono la sua completa attenzione, come guidare o usare macchinari, per almeno 8 ore dopo l'assunzione di ogni dose di lasmiditan, anche se si sente abbastanza bene per farlo. Se non può seguire questa raccomandazione, non deve prendere RAYVOW.

RAYVOW contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere RAYVOW

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- La dose iniziale raccomandata di lasmiditan è 100 mg. Il medico deciderà quale dose di lasmiditan è appropriata per lei.
- Se non si libera dal dolore dopo la prima compressa, non prenda una seconda compressa per lo stesso attacco poiché è improbabile che sia efficace.
- Se dopo una prima compressa da 50 mg o 100 mg l'emicrania si è completamente risolta e poi si ripresenta, può prendere una seconda compressa dello stesso dosaggio non prima di 2 ore dopo la prima dose.
- Non deve assumere più di 200 mg nell'arco di 24 ore.
- Se una dose di 100 mg non allevia l'emicrania o provoca effetti indesiderati, si rivolga al medico, che potrebbe consigliarle una dose maggiore (200 mg) o inferiore (50 mg).

Uso nei bambini, negli adolescenti e nei pazienti con insufficienza epatica

RAYVOW non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti (sotto i 18 anni di età) o nei pazienti con gravi problemi al fegato.

Via di somministrazione

RAYVOW è per uso orale. Deve ingoiare la compressa con un bicchiere d'acqua durante la fase di mal di testa dell'attacco di emicrania. Può prendere la compressa con o senza cibo.

Se prende più RAYVOW di quanto deve

Se prende più RAYVOW di quanto deve, contatti immediatamente il medico. Potrebbe avere alcuni degli effetti indesiderati descritti nel paragrafo 4.

Se dimentica di prendere RAYVOW

RAYVOW è indicato per il trattamento acuto dell'emicrania e deve essere assunto solo quando necessario.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati gravi dopo aver preso questo medicinale

- reazioni allergiche incluse eruzioni cutanee e gonfiore delle palpebre, del viso o delle labbra (frequenza non comune)
- segni e sintomi della sindrome serotoninergica, una reazione rara che può causare alterazioni mentali, come vedere cose che non ci sono (allucinazioni), agitazione o coma; battito cardiaco accelerato; variazioni della pressione sanguigna; temperatura corporea alta; muscoli tesi; difficoltà a camminare; sintomi gastrointestinali come nausea, vomito o diarrea.

Altri effetti indesiderati possono includere:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Capogiro

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Sensazione di sonno
- Sensazione di stanchezza
- Prurito o formicolio della pelle
- Sensazione di stare male

- Intorpidimento
- Sensazione di malessere diffuso
- Sensazione di capogiro e perdita dell'equilibrio
- Debolezza muscolare
- Difficoltà di controllo del movimento, ad es. mancanza di coordinamento
- Sensazione di anormalità
- Vomito
- Sonno di scarsa qualità
- Sentire il cuore che batte nel petto, ad es. palpitazioni
- Problemi di vista, ad es. visione offuscata

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Sensazione di irrequietezza o incapacità di stare seduto o stare fermo
- Agitazione o tremore
- Sensazione di ansia
- Sensazione di caldo o freddo
- Crampo muscolare
- Sensazione di apatia
- Fastidio alle braccia e alle gambe
- Difficoltà a concentrarsi
- Alterazioni del pensiero come perdita di memoria o pensiero annebbiato
- Sensazione che la mente non lavora correttamente
- Problemi di linguaggio, ad esempio farfugliare
- Sensazione di confusione
- Fastidio al torace
- Umore estremamente felice o eccitato
- Vedere o sentire cose che non ci sono
- Mancanza di respiro o difficoltà respiratorie

Lasmiditan è stato associato ad un abbassamento della frequenza cardiaca (in media da 5 a 10 battiti al minuto) e un piccolo aumento della pressione sanguigna, nelle ore successive all'assunzione.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare RAYVOW

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione particolari.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene RAYVOW

- Il principio **attivo** è lasmiditan.
 - o RAYVOW 50 mg compresse rivestite on film
Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg lasmiditan (come succinato).
 - o RAYVOW 100 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg lasmiditan (come succinato).
 - o RAYVOW 200 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg lasmiditan (come succinato).
- Gli **altri** componenti sono: croscarmellosa sodica, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, sodio laurilsolfato, amido pregelatinizzato
 - o Per la miscela del colore grigio di 50 mg e 200 mg: alcol polivinilico, titanio diossido (E171), macrogol 3350, talco, ossido di ferro nero (E172)
 - o Per la miscela del colore viola di 100 mg: alcol polivinilico, titanio diossido (E171), macrogol 3350, talco, ossido di ferro nero (E172), ossido di ferro rosso (E172)

Descrizione dell'aspetto di RAYVOW e contenuto della confezione

RAYVOW è disponibile in 3 dosaggi: 50 mg, 100 mg e 200 mg

- Le compresse rivestite con film da 50 mg sono compresse di colore grigio chiaro, ovali con "4312" su un lato e "L-50" sull'altro.
- Le compresse rivestite con film da 100 mg sono compresse di colore viola chiaro, ovali con "4491" su un lato e "L-100" sull'altro lato.
- Le compresse rivestite con film da 200 mg sono compresse di colore grigio, ovali con "4736" su un lato e "L-200" sull'altro lato.

RAYVOW è disponibile in blister di policlorotrifluoroetilene/polivinilcloruro (PCTFE/PVC) e polivinilcloruro (PVC), divisibili per dose unitaria, sigillati con un foglio di alluminio in confezioni da 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 e 16 x 1 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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-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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

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

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

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

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>