

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RAYVOW 50 mg comprimate filmate
RAYVOW 100 mg comprimate filmate
RAYVOW 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

RAYVOW 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lasmiditan 50 mg (sub formă de succinat).

RAYVOW 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lasmiditan 100 mg (sub formă de succinat).

RAYVOW 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lasmiditan 200 mg (sub formă de succinat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

RAYVOW 50 mg comprimate filmate

Comprimat oval, de culoare gri deschis, de 8,9 x 4,9 mm, inscripționat cu “4312” pe o parte și cu “L-50” pe cealaltă.

RAYVOW 100 mg comprimate filmate

Comprimat oval, de culoare violet deschis, de 11,2 x 6,15 mm, inscripționat cu “4491” pe o parte și cu “L-100” pe cealaltă.

RAYVOW 200 mg comprimate filmate

Comprimat oval, de culoare gri, de 14,1 x 7,75 mm, inscripționat cu “4736” pe o parte și cu “L-200” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

RAYVOW este indicat pentru tratamentul pe termen scurt al fazei cefalalgice din atacurile migrenoase, cu sau fără aură, la pacienți adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

În general, doza inițială recomandată la adulți pentru tratamentul pe termen scurt al atacurilor migrenoase este de 100 mg de lasmiditan. Dacă este necesar, doza poate fi mărită la 200 mg pentru creșterea eficacității sau poate fi scăzută la 50 mg pentru îmbunătățirea tolerabilității.

Dacă atacul migrenos reapare în mai puțin de 24 de ore de la un răspuns inițial după administrarea unei doze de 50 mg sau 100 mg de lasmiditan, se poate administra o a doua doză cu aceeași concentrație. A doua doză nu trebuie administrată mai devreme de 2 ore de la doza inițială.

Nu trebuie administrată o doză mai mare de 200 mg în interval de 24 de ore.

Dacă un pacient nu răspunde la prima doză, este puțin probabil ca o a doua doză să fie eficace în același atac.

Lasmiditan poate fi administrat cu sau fără alimente.

Vârstnici (> 65 de ani)

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Utilizarea lasmiditan nu a fost studiată la subiecți cu insuficiență hepatică severă și, prin urmare, nu este recomandată la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lasmiditan la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Lasmiditan nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta sub 6 ani pentru tratamentul migrenei.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efectele asupra sistemului nervos central (SNC) și capacității de a conduce vehicule

Lasmiditan este asociat cu reacții adverse la nivelul SNC. Într-un studiu de simulare a conducerii vehiculelor efectuat la subiecți sănătoși, lasmiditan a afectat semnificativ capacitatea de a conduce vehicule (vezi pct. 4.7). Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să exercite activități care necesită atenție crescută timp de până la 8 ore după administrarea fiecărei doze de lasmiditan, chiar dacă se simt apți în acest sens. Pacienților care nu pot respecta această recomandare nu trebuie să li se administreze lasmiditan.

Sindromul serotoninergic

Au fost raportate cazuri de sindrom serotoninergic, acesta putând să apară după administrarea de lasmiditan în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente având efect serotoninergic [de exemplu, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN), antidepressive triciclice (ADT) și inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO)]. Experiența clinică privind utilizarea lasmiditan și a triptanilor în proximitate temporală este limitată. Riscurile dezvoltării sindromului serotoninei pot fi adăugate. Simptomele sindromului serotoninergic pot include alterări modificări ale statusului mintal (de exemplu, agitație, halucinații, comă), dezechilibre neuro-vegetative (de exemplu, tahicardie, tensiune arterială oscilantă, hipertermie), semne neuromusculare (precum hiperreflexia, lipsa de coordonare) și/sau semne și simptome gastro-intestinale (cum sunt greața, vărsăturile, diareea). Aceste reacții adverse pot fi severe. Aceste simptome se instalează de obicei la câteva minute sau ore după administrarea unei noi doze sau doze mai mari de medicamente serotoninergice. În cazul în care tratamentul concomitent cu alte medicamente cu efect serotoninergic se justifică clinic, se recomandă monitorizarea adecvată a pacientului, în special în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul creșterii dozelor. Tratamentul cu lasmiditan trebuie întrerupt dacă se suspectează apariția sindromului serotoninergic.

Medicamente deprimante ale SNC

Din cauza potențialului efect de sedare al lasmiditan precum și altor reacții adverse la nivel cognitiv și/sau neuropsihic, se recomandă prudență în cazul administrării lasmiditan în asociere cu alcool etilic sau cu alte medicamente care deprimă SNC.

Potențialul de utilizare inadecvată sau abuzivă a medicamentelor

Într-un studiu privind potențialul de abuziv la om, la consumatorii de droguri recreaționale, dozele unice de 100 sau 200 mg de lasmiditan s-au asociat cu scoruri privind plăcerea de consum a medicamentului superioare față de placebo. În cadrul unui studiu separat, nu au fost identificate dovezi ale instalării sevrajului fizic la subiecți sănătoși în urma întreruperii bruște a tratamentului, după 7 zile de administrare.

Pacienții trebuie evaluați din punct de vedere al riscului de abuz medicamentos și ținuti sub observație pentru decelarea semnelor de utilizare neconformă sau abuzivă.

Cefaleea indusă de utilizarea excesivă a medicației

Utilizarea în exces a oricărui tip de medicamente pentru cefalee poate exacerba simptomele algice. Într-o astfel de situație, manifestă sau suspectată, se va solicita sfatul medicului și se va întrerupe tratamentul. Cefaleea atribuită utilizării excesive a medicației trebuie suspionată la pacienții cu atacuri cefalalgice frecvente sau zilnice în pofida (sau din cauza) folosirii regulate de medicamente pentru cefalee.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care scad frecvența cardiacă

Lasmiditan s-a corelat cu o scădere a frecvenței cardiace (FC). Propranolol și lasmiditan, administrate în asociere, au scăzut în medie FC cu un număr maxim de 19,3 bătăi pe minut (bpm), mai exact, s-a constatat o scădere suplimentară cu 5,1 bpm comparativ cu utilizarea propranolol în monoterapie. Acest aspect trebuie luat în considerare în cazul pacienților la care scăderile FC de o asemenea

amplitudine pot reprezenta un risc, inclusiv la pacienții cărora li se administrează medicamente pentru răirea ritmului cardiac.

Medicamente cu efect serotoninergic

Administrarea lasmiditan concomitent cu medicamente (de ex. ISRS, IRSN, ADT) care cresc nivelurile de serotonină poate amplifica riscul de apariție a sindromului serotoninergic. Experiența clinică pentru utilizarea lasmiditan și a triptanilor în proximitate temporală este limitată. Riscurile dezvoltării sindromului serotonininei pot fi adăugate. Se recomandă precauție (vezi pct. 4.4).

Efecte potențiale ale lasmiditan asupra altor medicamente

Lasmiditan în doze zilnice nu a modificat farmacocinetica midazolamului, cafeinei sau tolbutamidei, care constituie substraturi pentru CYP3A, CYP1A2 și, respectiv, CYP2C9. Administrarea concomitentă a lasmiditan cu sumatriptan (substrat pentru MAO-A și OCT1) sau cu propranolol (substrat pentru CYP2D6) nu a determinat modificări semnificative clinic ale expunerii la aceste medicamente. După administrarea unei singure doze de lasmiditan, clearance-ul renal al creatininei în decurs de 24 ore a scăzut ușor (11%) comparativ cu placebo, fără modificări ale ratei de filtrare glomerulară (RFG).

Lasmiditan este un inhibitor *in vitro* al glicoproteinei P (gp-P) și al proteinei rezistente la cancerul de sân (PRCS). Într-un studiu privind interacțiunile medicamentoase, lasmiditan a crescut expunerea sistemică la dabigatran administrat concomitent (substrat al gp-P) cu aproximativ 25%. Prin urmare, atunci când RAYVOW este administrat cu substraturi ale gp-P care au un indice terapeutic îngust (cum este digoxina), creșterile expunerii sistemice la medicația administrată concomitent pot fi semnificative din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.2). În același studiu, nu au fost observate modificări semnificative ale FC rosuvastatinei (substrat PRCS) atunci când aceasta a fost administrată concomitent cu lasmiditan.

Efecte potențiale ale altor medicamente asupra lasmiditan

Nu au fost observate modificări ale farmacocineticii lasmiditan atunci când acesta a fost administrat concomitent cu dabigatran etexilat, rosuvastatină, sumatriptan sau propranolol. Având în vedere căile sale de eliminare metabolică, este puțin probabil ca inhibitorii sau inductorii enzimelor CYP să influențeze expunerea la lasmiditan, nefiind observată nicio modificare a farmacocineticii lasmiditan la administrarea acestuia concomitent cu topiramate (inductor CYP3A4 și inhibitor CYP2C19).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate privind administrarea lasmiditan la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc efectele lasmiditan asupra dezvoltării fetale la om. RAYVOW nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Lasmiditan și/sau metaboliții acestuia au fost excretați în laptele femelelor de șobolan aflate în perioada de lactație (vezi pct. 5.3). La om, nu sunt disponibile date privind prezența lasmiditan în laptele matern, efectele lasmiditan asupra sugarului alăptat sau efectele lasmiditan asupra secreției de lapte.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu lasmiditan, având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru

femeie. Expunerea nou-născutului poate fi redusă la minim prin evitarea alăptării în primele 24 de ore după administrarea tratamentului.

Fertilitate

Nu se cunoaște dacă lasmiditan are efecte asupra potențialului de reproducere la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lasmiditan are o influență majoră asupra aptitudinii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Aptitudinea de a conduce a fost evaluată prin intermediul unei simulări pe computer. Principalul parametru de evaluare a rezultatelor a fost diferența comparativ cu placebo în ceea ce privește Deviația Standard a Poziției Laterale (DSPL), un parametru de măsurare a aptitudinii de a conduce. Administrarea în priză unică a unor doze de 50 mg, 100 mg sau 200 mg de lasmiditan a afectat semnificativ capacitatea subiecților de a conduce 90 minute după administrare. Într-un alt studiu cu lasmiditan în doze de 100 mg sau 200 mg, valoarea limită pentru afectarea aptitudinii de a conduce nu a fost atinsă la 8 ore sau un interval mai lung după administrarea oricăreia dintre dozele de RAYVOW.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu se angajeze în activități care necesită atenție crescută, cum sunt utilizarea utilajelor sau conducerea vehiculelor, timp de cel puțin 8 ore după administrarea fiecărei doze de lasmiditan, chiar dacă se simt suficient de bine pentru a face aceasta. Pacienții care nu pot respecta această recomandare nu trebuie să administreze lasmiditan (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse apărute cel mai frecvent sunt amețea (19,9 %), somnolența (7,8 %), oboseala (7,7 %), parestezia (6,8 %), greața (4,9 %), senzația de vertij (2,6 %), hipoestezia (2,5 %) și slăbiciunea musculară (2,3 %). Majoritatea evenimentelor adverse au evidențiat un răspuns corelat cu doza.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul următor sunt enumerate reacțiile adverse în ordinea claselor de aparate, sisteme și organe MedDRA și în ordinea frecvenței. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Gradele de frecvență sunt: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $<1/1000$).

Tabelul 1. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări psihice		Tulburări ale somnului	Confuzie Halucinații Stare euforică Anxietate Neliniște	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețea	Lipsa coordonării Parestezie Hipoestezie Somnolență	Letargie Deficit de atenție Tulburare cognitivă Deficit mental Tremor	Sindrom serotoninergic

			Tulburări de vorbire	
Tulburări oculare		Afectarea vederii		
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij		
Tulburări cardiace		Palpitații		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee	
Tulburări gastro-intestinale		Vărsături Greață		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Slăbiciune musculară	Spasme musculare Disconfort la nivelul membrelor	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Senzații anormale Fatigabilitate Indispoziție	Disconfort toracic Senație de căldură sau de frig	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Scăderea frecvenței cardiace

În studiile de farmacologie clinică, lasmiditan s-a corelat cu scăderi ale frecvenței cardiace de 5 până la 10 bpm comparativ cu o scădere de 2-5 bpm pentru placebo. Rata de incidență a bradicardiei (<50 bpm și o scădere față de valorile inițiale ≥ 15 bpm) observată în rândul subiecților cărora li s-a administrat lasmiditan a fost de 7 % pentru doza de 50 mg, de 3 % pentru doza de 100 mg, de 4 % pentru cea de 200 mg și de 1% pentru placebo.

Creșterea tensiunii arteriale

Administrarea unei singure doze de lasmiditan poate determina creșterea temporară a tensiunii arteriale. În studiile cu voluntari sănătoși cu vârsta sub 65 de ani s-a observat o creștere medie de aproximativ 2-3 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice și diastolice în ambulator comparativ cu valorile inițiale la o oră după administrarea a 200 mg de lasmiditan, comparativ cu o creștere de circa 1 mm Hg pentru placebo. În cazul voluntarilor sănătoși cu vârsta peste 65 de ani, creșterea medie comparativ cu valorile inițiale a tensiunii arteriale sistolice și diastolice monitorizate în ambulator a fost de 7 mm Hg la o oră după administrarea unei doze de 200 mg de lasmiditan, comparativ cu o creștere medie de 4 mm Hg pentru placebo. După 2 ore de la administrarea lasmiditan nu au mai fost observate creșteri ale tensiunii arteriale medii comparativ cu placebo. Datele clinice privind utilizarea lasmiditan la pacienți cu boală cardiacă ischemică sunt limitate.

Hipersensibilitate

La pacienții cărora li s-a administrat lasmiditan au apărut evenimente de hipersensibilitate, incluzând angioedem, erupție cutanată tranzitorie și reacție de fotosensibilitate. În studiile clinice, cazurile de hipersensibilitate au fost raportate la 0,1 % dintre pacienții cărora li s-a administrat lasmiditan, comparativ cu niciun pacient din grupul la care s-a administrat placebo; toate evenimentele au fost ușoare până la moderate ca severitate și au survenit în interval de câteva minute până la o zi după administrarea lasmiditan. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate gravă sau severă, trebuie inițiată terapia adecvată și administrarea de lasmiditan trebuie întreruptă.

Amețeală

În cadrul studiilor clinice, amețeala a fost cea mai frecventă reacție adversă înregistrată, fiind raportată la 19,9 % dintre pacienți. Aceasta a fost în general ușoară până la moderată ca severitate (amețeală severă, 1,2 %) și a avut caracter autolimitant, durata medie până la debut fiind de 0,7 ore, iar cea mediană, de 2 ore. Nu au fost raportate accidente sau vătămări la pacienții care au semnalat stări de amețeală. Frecvența cazurilor de amețeală raportate de pacienți, precum și a altor evenimente adverse frecvente, scade de regulă în timp prin administrarea repetată.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența din studiile clinice privind supradozajul de lasmiditan este limitată. În cazurile raportate de supradozaj, evenimentele adverse au fost similare cu cele observate la doze mai mici, precum amețeala, somnolența, oboseala, parestezia și hipoestezia, însă nu s-au asociat cu o creștere a severității sau frecvenței. Cu toate acestea, având în vedere posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse în caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați pentru eventuale semne sau simptome de reacții adverse, cu inițierea tratamentului simptomatic adecvat. Nu există niciun antidot cunoscut pentru supradozajul cu lasmiditan.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice, preparate antimigrenoase, cod ATC: N02CC08

Mecanism de acțiune

Lasmiditan este un agonist cu grad înalt de afinitate, agonist pentru receptorul F1 al 5-hidroxitriptaminei (5-HT_{1F}) și penetrantă la nivel central. Mecanismul exact de acțiune nu este cunoscut, totuși efectul terapeutic al lasmiditan în tratamentul migrenei presupune probabil efecte agoniste la nivelul receptorului 5-HT_{1F} prin scăderea cantității de neuropeptide eliberate și inhibarea căilor de propagare a durerii, incluzând nervul trigeminal.

Efecte farmacodinamice

În studiile de afinitate a legării *in vitro*, lasmiditan a demonstrat o selectivitate de >440 ori mai mare pentru receptorul 5-HT_{1F} comparativ cu receptorii 5-HT_{1B} și 5-HT_{1D}. Lasmiditan nu are efect constrictiv *ex vivo* asupra arterelor coronare, mamare interne sau asupra arterelor meningeale mijlocii la om, probabil datorită lipsei de afinitate la nivelul receptorului vasoconstrictiv 5-HT_{1B}.

Electrofiziologia cardiacă

În cadrul unui studiu clinic aprofundat asupra intervalului QT, lasmiditan a fost corelat cu o scădere a frecvenței cardiace de 6 bpm în comparație cu placebo și administrarea unei doze supratereutice de 400 mg a sugerat o prelungire a intervalului QT la femei. Analizele subgrupurilor au sugerat diferențe legate de gen, deoarece s-a observat o prelungire mai pronunțată a intervalului QT în subgrupul feminin. Cu toate acestea, deoarece doza maximă recomandată este limitată la 200 mg, nu este de așteptat niciun efect relevant clinic.

Eficacitatea și siguranța clinică

Eficacitatea și siguranța lasmiditan au fost investigate în trei studii de fază 3, randomizate, controlate cu placebo, dublu-orb, efectuate la pacienți adulți (N = 5910). Studiile au înrolat pacienți cu vârstă de 18 ani și peste, care prezentau 3 - 8 atacuri migrenoase pe lună și cu migrenă cel puțin moderat dizabilantă (scor pe chestionarul de evaluare a dizabilității determinate de migrenă (*Migraine Disability Assessment* score, MIDAS) ≥ 11).

Studii privind tratamentul unui singur atac migrenos

Populația înrolată în studiile de evaluare a tratamentului atacurilor migrenoase unice (SAMURAI și SPARTAN) a fost preponderent de sex feminin (84 %), cu vârstă medie de 42,3 ani. Pacienții au avut, în medie, 5,2 atacuri migrenoase pe lună, în ultimele 3 luni anterioare înrolării și un scor total MIDAS mediu de 31,7. Din studiul SAMURAI, dar nu și din studiul SPARTAN, au fost excluși pacienții care figurau în evidențele medicale cu boli coronariene, aritmii semnificative clinic sau hipertensiune arterială necontrolată. Pe lângă episoadele migrenoase, 78,3 % dintre pacienții aveau cel puțin 1 factor de risc cardiovascular, incluzând vârsta >40 de ani (54,2 %), nivelul scăzut al colesterolului HDL (31,1 %), tensiunea arterială crescută/hipertensiunea arterială (21,3 %), fumatul curent (14,3 %), nivelul înalt al colesterolului total (10,9 %) și diabetul zaharat în antecedente (5,9 %). La 21,7 % dintre pacienți li se prescrieseră medicamente pentru prevenirea migrenei și 37 % li se administrase un triptan în intervalul de 3 luni anterior intrării în studiu. Simptomul cel mai deranjant (SCMD) a fost fotofobia (50,3 %), urmată de greață (22,2 %) și de fonofobie (20,6 %). În cadrul acestor studii a fost permisă administrarea unei doze secundare din medicamentul de studiu sau a unui alt medicament la 2 până la 24 de ore după tratamentul inițial, în caz de migrenă persistentă sau recurentă.

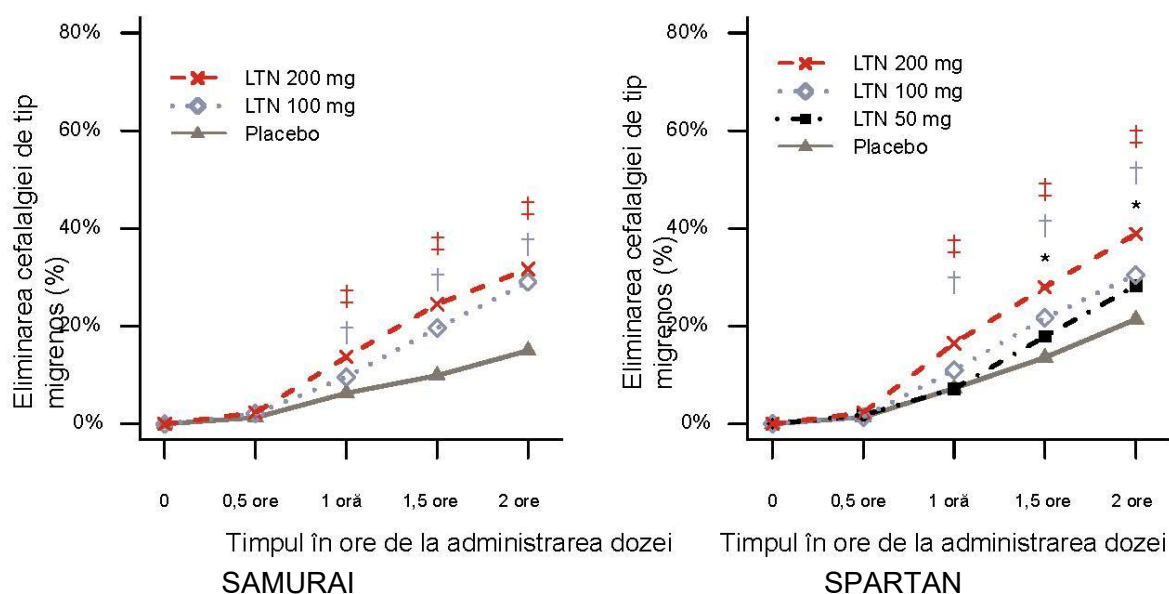
Criteriile principal și secundar esențial de evaluare în ambele studii au fost proporția pacienților fără durere și proporția pacienților care nu au mai prezentat SCMD, comparativ cu placebo, la interval de 2 ore după tratament.

Ambele studii au întrunit criteriile principal și secundar esențial de evaluare. Toate dozele de lasmiditan s-au corelat cu o creștere semnificativă statistic și relevantă clinic a proporției pacienților la care s-a obținut eliminarea durerii, eliminarea SCMD, ameliorarea durerii (definită printr-o reducere a severității durerii de la moderată sau severă la momentul inițial la ușoară sau absentă, sau de la durere ușoară la absentă) la 2 ore după administrarea tratamentului (vezi Tabelul 2). Intervalul de timp până la eliminarea durerii este ilustrat în Figura 1; dinamica producerii efectului a fost similară pentru ameliorarea și eliminarea durerii la dozele de 50 mg și 100 mg, cu un decalaj suplimentar față de placebo la un interval mai scurt, de 30 de minute, pentru doza de 200 mg (17,7 % pentru doza de 200 mg comparativ cu 11,6 % pentru placebo, $p=0,004$ în studiul SAMURAI, 18,6 % pentru doza de 200 mg vs 14,7 % pentru placebo, $p=0,014$ în studiul SPARTAN).

Tabelul 2. Studiile SAMURAI și SPARTAN: rezumatul datelor privind eficacitatea

	SAMURAI			SPARTAN			
	lasmiditan		Placebo	lasmiditan			Placebo
	100 mg	200 mg		50 mg	100 mg	200 mg	
Eliminarea durerii la 2 ore după administrare							
N	503	518	524	556	532	528	540
Pacienți cu răspuns (%)	28,2	32,2	15,3	28,6	31,4	38,8	21,3
Valoare p	<0,001	<0,001		0,006	<0,001	<0,001	
Eliminarea SCMD la 2 ore după administrare							
N	469	481	488	512	500	483	514
Pacienți cu răspuns (%)	40,9	40,7	29,5	40,8	44,2	48,7	33,5
Valoare p	<0,001	<0,001		0,018	<0,001	<0,001	
Ameliorarea durerii la 2 ore după administrare							
N	562	555	554	598	571	565	576
Pacienți cu răspuns (%)	54,1	54,6	39,2	55,5	59,7	60,7	44,9
Valoare p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	

Figura 1. Proporția pacienților fără cefalalgie de tip migrenos în interval de 2 ore de la administrare în studiile SAMURAI și SPARTAN.



‡ Semnificație statistică pentru doza de 200 mg LTN comparativ cu placebo; † Semnificație statistică pentru doza de 100 mg LTN comparativ cu placebo; * Semnificație statistică pentru doza de 50 mg LTN comparativ cu placebo

Abrevieri: LTN = lasmiditan

Studiul de evaluare a consecvenței efectului

În cadrul unui studiu care a evaluat consecvența efectului, pacienții au fost tratați cu lasmiditan în doză de 100 mg, 200 mg sau doză de control pentru 4 atacuri migrenoase (CENTURION). În grupul de control, pacienților li s-a administrat o singură doză de 50 mg de lasmiditan pentru tratarea fie celui de-al treilea, fie celui de-al patrulea atac migrenos și cu placebo pentru atacurile de migrenă ulterioare. Populația înrolată a fost preponderent de sex feminin (84 %), cu vârsta medie de 41,4 ani. Pacienții au avut, în medie, 4,9 atacuri migrenoase pe lună, în ultimele 3 luni anterioare înrolării și un scor total

MIDAS mediu de 31,9. Studiul nu a exclus pacienții cu boli cardiovasculare și 58,5 % dintre pacienți au prezentat, pe lângă migrenă, cel puțin 1 factor de risc cardiovascular, incluzând vârsta >40 ani (52,8 %), nivelul înalt de colesterol total (10,8 %), tensiunea arterială mare/hipertensiunea arterială (16,9 %) și diabetul zaharat în antecedente (3,1 %). La 28,8 % dintre pacienți li se prescrieseră produse medicamentoase pentru prevenirea migrenei și la 65,0% li se administrase anterior un triptan. SCMD a fost fotofobia (39,7 %), urmată de greață (31,9 %) și de fonofobie (19,3 %).

Criteriile principale de evaluare au fost proporția pacienților care, la 2 ore după administrarea dozei, nu mai prezentau durere după primul atac migrenos și proporția celor care nu mai prezentau durere după cel puțin 2 din 3 atacuri migrenoase, comparativ cu placebo.

Studiul a întrunit criteriile principale și toate criteriile secundare esențiale de evaluare. Ambele doze de lasmiditan, de 100 mg și 200 mg s-au corelat cu o creștere semnificativă statistic și relevantă clinic a proporției pacienților la care s-a obținut eliminarea durerii, ameliorarea durerii (reducere a severității durerii de la moderată sau severă la momentul inițial la ușoară sau absentă, sau de la durere ușoară la absentă), eliminarea SCMD la 2 ore după tratament și menținerea efectului analgezic după 24 de ore (vezi Tabelul 3). Intervalul de timp până la eliminarea durerii este ilustrat în Figura 2. Dinamica producerii efectului a fost similară pentru ameliorarea și eliminarea durerii la dozele de 50 mg și 100 mg, efectul analgezic fiind observat după un interval mai scurt, de 30 de minute, în cazul dozei de 200 mg (22,4 % pentru doza de 200 mg comparativ cu 14,0 % pentru placebo, $p=0,001$).

Ambele doze au demonstrat consecvența efectului terapeutic, reflectată într-o îmbunătățire semnificativă statistic și relevantă clinic a proporției pacienților la care s-a obținut eliminarea durerii și ameliorarea durerii în cel puțin 2 din 3 atacuri migrenoase (vezi Tabelul 3).

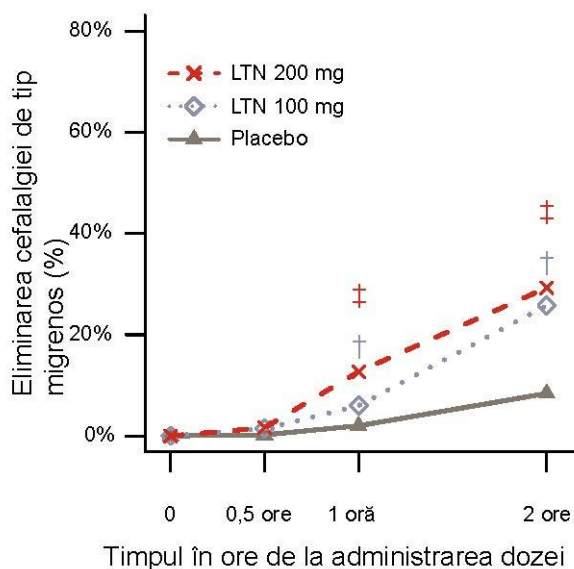
Tabelul 3. Studiul CENTURION: rezumatul datelor privind eficacitatea

	lasmiditan		Placebo
	100 mg N=419	200 mg N=434	
Criterii de evaluare a tratamentului pentru un singur atac migrenos (populația ITT)			
Eliminarea durerii la 2 ore după administrare în timpul primului atac migrenos			
Pacienți cu răspuns (%)	25,8	29,3	8,4
Valoare p comparativ placebo	<0,001	<0,001	
Ameliorarea durerii la 2 ore după administrare în timpul primului atac migrenos			
Pacienți cu răspuns (%)	65,4	65,2	41,3
Valoare p comparativ placebo	<0,001	<0,001	
Menținerea efectului analgezic la 24 ore după administrare în timpul primului atac migrenos			
Pacienți cu răspuns (%)	13,6	17,3	4,3
Valoare p comparativ placebo	<0,001	<0,001	
Eliminarea SCMD la 2 ore după administrare în timpul primului atac migrenos			
	N = 376	N = 395	N = 396
Pacienți cu răspuns (%)	40,4	39,0	28,0
Valoare p comparativ cu placebo	<0,001	0,001	
Criterii de evaluare a consecvenței efectului (consecvența la nivelul populației ITT)			
Eliminarea durerii la 2 ore după administrare în cel puțin 2 din 3 atacuri migrenoase			
	N = 340	N = 336	N = 373
Pacienți cu răspuns (%)	14,4	24,4	4,3
Valoare p comparativ placebo	<0,001	<0,001	
Ameliorarea durerii la 2 ore după administrare în cel puțin 2 din 3 atacuri migrenoase			
	N = 332	N = 333	N = 320

Pacienți cu răspuns (%)	62,3	66,7	36,9
Valoare p comparativ placebo	<0,001	<0,001	

Abrevieri: ITT = în intenție de tratament

Figura 2. Proportia pacienților fără cefalalgie de tip migrenos în interval de 2 ore de la administrare în studiul CENTURION.



‡ Semnificație statistică pentru doza de 200 mg LTN comparativ cu placebo; † Semnificație statistică pentru doza de 100 mg LTN comparativ cu placebo

Abrevieri: LTN = lasmiditan

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu RAYVOW la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul cefalalgiei de tip migrenos (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală, lasmiditan este absorbit rapid într-un interval median de timp t_{max} de 1,8 ore. La pacienții cu migrenă, farmacocinetica lasmiditan în timpul atacului migrenos nu a fost diferită de cea din perioada intercritică. Biodisponibilitatea absolută pentru dozele clinice cuprinse între 50 și 200 mg este estimată la 50-58%, pe baza rezultatelor analizei farmacocinetice populaționale. Administrarea lasmiditan cu o masă bogată în grăsimi a crescut valorile medii ale C_{max} și ASC pentru lasmiditan cu 22% și, respectiv, 19% și a prelungit t_{max} median cu 1 oră. Nu se așteaptă ca această diferență de expunere să fie relevantă clinic. În studiile de evaluare a eficacității clinice, lasmiditan a fost administrat fără a se lua în considerare ingestia de alimente.

Distribuție

Proportia legării lasmiditan de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 55% până la 60%, independent de concentrație, care a variat între 15 și 500 ng/ml. Volumul mediu estimat al distribuției a fost de 304 l.

Metabolizare

Lasmiditan este metabolizat la nivel hepatic și extrahepatic, preponderent de enzime non-CYP, reducerea cetonei la metabolitul S-M8 constituind calea metabolică principală. Următoarele enzime nu au fost implicate în metabolizarea lasmiditan: MAO-A, MAO-B, flavin-monooxigenaza 3, CYP450 reductaza, xantin-oxidaza, alcool-dehidrogenaza, aldehyd-dehidrogenaza și aldo-ceto-reductazele.

Lasmiditan este, de asemenea, oxidat pe inelul piperidinic la metabolitul M7. În relație cu lasmiditan, metabolizii sunt inactivi din punct de vedere farmacologic. Lasmiditan este un substrat al glicoproteinei P (P-gp) *in vitro*.

Lasmiditan și principalii săi metabolizi sunt inductori ai enzimelor CYP *in vitro*. Lasmiditan inhibă enzima CYP2D6 *in vitro*. Lasmiditan și metabolitul său principal nu sunt inhibitori ai MAO-A. Lasmiditan inhibă transportorii de eflux P-gp, BCRP și OCT1 *in vitro*. Lasmiditan inhibă transportorii renali OCT2, MATE1 și MATE2-K *in vitro*.

Un studiu clinic de interacțiune medicamentoasă indică faptul că lasmiditan este un inhibitor slab al gp-P (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Valoarea mediei geometrice a $t_{1/2}$ de eliminare a lasmiditan a fost de aproximativ 5,7 ore. Nu s-a observat o acumulare plasmatică în contextul administrării zilnice. Media estimată a eliminării totale din organism a fost de 66,2 l/oră. Lasmiditan are în general o farmacocinetică liniară pe intervalul dozelor clinice administrate, de 50 până la 200 mg. Lasmiditan este preponderent eliminat prin metabolizare. Excreția renală este o cale minoră de eliminare a lasmiditan, aproximativ 3% din doză fiind recuperată sub formă de lasmiditan nemodificat din urină. Metabolitul S-M8 a reprezentat aproximativ 66% din doza recuperată din urină, în majoritate la interval de cel mult 48 ore după administrarea dozei.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta, genul, rasa, etnia și greutatea corporală

Vârsta, genul, rasa, etnia și greutatea corporală nu au avut un efect semnificativ asupra expunerii în cadrul unei analize a farmacocineticii (FC) lasmiditan la nivelul populațiilor de pacienți. În cadrul unui studiu, genul subiecților a influențat FC lasmiditan, fiind înregistrate valori mai mari ale C_{max} (~20-30%) și ASC (~30%) la femei decât la bărbați, indiferent dacă lasmiditan a fost administrat după ingestia de alimente sau în condiții de repaus alimentar. Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de vârstă, gen, rasă, etnie sau greutate corporală.

Insuficiență renală

Administrarea lasmiditan la subiecți cu insuficiență renală severă (RFG estimată <30 ml/min/1,73 m²) a demonstrat o expunere cu 18 % mai mare conform ASC (0- ∞) și o C_{max} cu 13% mai mare decât la subiecții cu funcție renală normală. Nu se așteaptă ca această diferență de expunere să fie relevantă clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (clasa Child-Pugh A, respectiv B), expunerea la lasmiditan a fost cu 11 %, respectiv 35 % mai mare [ASC(0- ∞)] decât la subiecții cu funcție hepatică normală. Valorile C_{max} au fost mai mari cu 19 % și, respectiv, 33 % în cazul subiecților cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Nu se așteaptă ca această diferență de expunere să fie relevantă clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Utilizarea lasmiditan nu a fost studiată la subiecți cu insuficiență hepatică severă și, prin urmare, nu este recomandată la această categorie de pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitatea a fost evaluată într-un studiu de doi ani la șobolan și într-un studiu de șase luni la șoarece transgenic. La șobolani, s-a observat o creștere a deceselor cauzate de tumora pituitară la șobolanii masculi. Relevanța acestor constatări în ceea ce privește riscul la om este necunoscută. Nu au fost observate dovezi de carcinogenitate la șoareci.

Lasmiditan nu a fost genotoxic pe baza rezultatelor testului Ames pe culturi bacteriene, ale unui studiu privind aberațiile cromozomiale efectuat pe celule ovariene de hamster chinezesc și conform rezultatelor testelor micronucleilor la șoarece.

Efecte toxice asupra dezvoltării și funcției de reproducere

În studiile efectuate la șobolani, nu au fost constatate efecte toxice asupra fertilității masculilor sau femelelor.

În studiile privind efectele asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolani și iepuri au fost înregistrate scăderi ale greutateii fetușilor și modificări scheletice; la iepuri, a existat o ușoară creștere a incidenței avorturilor post-implantare (mortalitate embrio-fetală) și au apărut defecte cardiovasculare fetale (malformații), cu o incidență redusă. Expunerea la dozele fără efecte adverse observabile de 175 mg/kg și zi (șobolani) și de 75 mg/kg și zi (iepuri) a fost de aproximativ 37 și, respectiv, 1,5 ori mai mare decât expunerea la om cu doza de 200 mg.

Într-un studiu asupra dezvoltării pre- și postnatale efectuat la șobolani, s-a observat prelungirea gestației și parturirii și o creștere a numărului de pui născuți morți și a mortalității postnatale la cea mai mare doza testată de 225mg/kg/zi. La acest nivel ridicat de expunere, s-a observat o scădere a greutateii corporale medii a puilor F1 în perioada anterioară înțărării, la ambele sexe, care s-a menținut pe parcursul fazei de maturizare și nu s-a remediat. Expunerea la doza fără efecte adverse observabile de 150 mg/kg și zi) a fost estimată a fi > 19 ori mai mare decât la persoanele cu doza de 200 mg.

Toate efectele adverse au survenit la expuneri maternotoxice care au depășit expunerea la om la o doză clinică de 200 mg.

Studiile la animale au indicat că lasmiditan și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele matern al femelelor de șobolan în perioada de lactație.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Interiorul comprimatului

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Amidon pregelatinizat
Laurilsulfat de sodiu

Filmul comprimatului (50 mg și 200 mg)

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid negru de fer (E172)

Filmul comprimatului (100 mg)

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid negru de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate, din policlorotrifluoroetilenă/policlorură de vinil (PCTFE/PVC), sigilate cu o folie din aluminiu în ambalaje de 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 și 16 x 1 comprimate filmate.

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate, din policlorură de vinil (PVC), sigilate cu o folie din aluminiu în ambalaje de 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 și 16 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

RAYVOW 50 mg comprimate filmate

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 comprimate filmate

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 comprimate filmate

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 august 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 50 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RAYVOW 50 mg comprimate filmate
lasmiditan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține lasmiditan 50 mg (sub formă de succinat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

2 x 1 comprimate filmate
4 x 1 comprimate filmate
6 x 1 comprimate filmate
12 x 1 comprimate filmate
16 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare pe cale orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se conduce vehicule sau folosi utilaje timp de cel puțin 8 ore după administrarea fiecărei dozei

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1587/001 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 2 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/002 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 4 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/003 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 6 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/004 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 12 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/005 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 16 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/006 (blister din PVC/Al cu 2 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/007 (blister din PVC/Al cu 4 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/008 (blister din PVC/Al cu 6 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/009 (blister din PVC/Al cu 12 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/010 (blister din PVC/Al cu 16 x 1 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RAYVOW 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 50 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RAYVOW 50 mg comprimate
lasmiditan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 100 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RAYVOW 100 mg comprimate filmate
lasmiditan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține lasmiditan 100 mg (sub formă de succinat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

2 x 1 comprimate filmate
4 x 1 comprimate filmate
6 x 1 comprimate filmate
12 x 1 comprimate filmate
16 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare pe cale orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se conduce vehicule sau folosi utilaje timp de cel puțin 8 ore după administrarea fiecărei dozei

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1587/011 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 2 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/012 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 4 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/013 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 6 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/014 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 12 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/015 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 16 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/016 (blister din PVC/Al cu 2 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/017 (blister din PVC/Al cu 4 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/018 (blister din PVC/Al cu 6 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/019 (blister din PVC/Al cu 12 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/020 (blister din PVC/Al cu 16 x 1 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RAYVOW 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 100 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RAYVOW 100 mg comprimate
lasmiditan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 200 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RAYVOW 200 mg comprimate filmate
lasmiditan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține lasmiditan 200 mg (sub formă de succinat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

2 x 1 comprimate filmate
4 x 1 comprimate filmate
6 x 1 comprimate filmate
12 x 1 comprimate filmate
16 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare pe cale orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se conduce vehicule sau folosi utilaje timp de cel puțin 8 ore după administrarea fiecărei dozei

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1587/021 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 2 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/022 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 4 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/023 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 6 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/024 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 12 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/025 (blister din PCTFE/PVC/Al cu 16 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/026 (blister din PVC/Al cu 2 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/027 (blister din PVC/Al cu 4 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/028 (blister din PVC/Al cu 6 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/029 (blister din PVC/Al cu 12 x 1 comprimate filmate)
EU/1/21/1587/030 (blister din PVC/Al cu 16 x 1 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RAYVOW 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 200 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RAYVOW 200 mg comprimate
lasmiditan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

RAYVOW 50 mg comprimate filmate
RAYVOW 100 mg, comprimate filmate
RAYVOW 200 mg comprimate filmate
lasmiditan

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este RAYVOW și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați RAYVOW
3. Cum să luați RAYVOW
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează RAYVOW
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este RAYVOW și pentru ce se utilizează

RAYVOW conține substanța activă lasmiditan, utilizat pentru tratarea fazei de cefalee din atacurile de migrenă cu sau fără aură la adulți.

RAYVOW ajută la reducerea sau eliminarea durerii și a altor simptome asociate cu durerea de cap din atacurile de migrenă. Ameliorarea durerii poate fi simțită după numai 30 de minute de la administrarea RAYVOW.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați RAYVOW

Nu luați RAYVOW

- dacă sunteți alergic la lasmiditan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Nu luați parte la activități care vă solicită întreaga atenție, cum sunt conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor, timp de cel puțin 8 ore după administrarea fiecărei doze de RAYVOW, chiar dacă vă simțiți suficient de bine pentru a face aceasta, deoarece medicamentul vă poate afecta capacitatea de a

conduce în siguranță sau de a folosi utilaje. Dacă nu puteți respecta această recomandare, nu trebuie să luați RAYVOW.

Înainte să luați RAYVOW, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- luați medicamente care cresc valorile serotoninei (vezi „RAYVOW împreună cu alte medicamente”). Aceste medicamente cresc riscul de reacții adverse, precum sindromul serotoninergic (o reacție rară care poate cauza modificări mintale, precum vederea unor lucruri care nu sunt reale (halucinații), agitație sau comă; bătăi rapide ale inimii; modificări ale tensiunii arteriale; temperatură mare a corpului; contracții musculare; probleme la mers; greață, vărsături sau diaree).
- luați medicamente sau substanțe care cauzează somnolență, precum somnifere, medicamente pentru afecțiuni psihice sau alcool
- ați fost vreodată dependent de medicamente eliberate cu prescripție medicală, de alcool sau alte droguri.

Dacă utilizați în mod repetat orice fel de medicamente pentru tratamentul migrenei pe parcursul mai multor zile sau săptămâni, acest lucru poate cauza dureri de cap zilnice pe termen lung. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în această situație, deoarece poate fi necesar să întrerupeți tratamentul pentru un timp.

Copii și adolescenți

RAYVOW nu trebuie administrat la pacienți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații suficiente despre modul în care acționează la această grupă de vârstă.

RAYVOW împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente.

În mod deosebit, înainte de a începe tratamentul cu RAYVOW, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați:

- medicamente care încetinesc frecvența bătăilor inimii, cum este propranololul
- medicamente care cresc valorile serotoninei (incluzând ISRS, IRSN, antidepressive triciclice, inhibitori de monoaminoxidază [IMAO], sau triptani)
- digoxină (utilizată pentru tratamentul tulburărilor cardiace)

RAYVOW împreună cu alcool

Se recomandă prudență în cazul consumului de alcool pe durata tratamentului cu RAYVOW.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu se cunoaște dacă RAYVOW are efecte dăunătoare asupra fătului. RAYVOW nu este recomandat în timpul sarcinii.

Dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu se cunoaște dacă lasmiditan trece în laptele matern. Este recomandat să evitați alăptarea timp de 24 de ore după tratament pentru a reduce la minim cantitatea de lasmiditan care trece prin lapte la sugar.

Nu se cunoaște dacă RAYVOW afectează fertilitatea.

Conducerea și folosirea utilajelor

RAYVOW afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu trebuie să luați parte la activități care necesită atenția dumneavoastră deplină, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, timp de cel puțin 8 ore după ce ați luat fiecare doză de lasmiditan, chiar dacă vă

simțiți suficient de bine pentru a face aceasta. Dacă nu puteți respecta această recomandare, nu trebuie să luați RAYVOW.

RAYVOW conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați RAYVOW

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Doza inițială recomandată este de 100 mg de lasmiditan. Medicul dumneavoastră va decide care este doza de lasmiditan potrivită pentru dumneavoastră.
- Dacă durerea nu cedează după administrarea primului comprimat, nu luați un al doilea comprimat pentru același atac de migrenă deoarece este puțin probabil să aibă efect.
- Dacă, după un prim comprimat de 50 mg sau 100 mg de lasmiditan, migrena dispare complet și apoi re apare, puteți lua un al doilea comprimat cu aceeași concentrație dar nu mai devreme de 2 ore după prima doză.
- Nu trebuie să luați mai mult de 200 mg în decurs de 24 de ore.
- Dacă doza dumneavoastră de 100 mg nu vă ameliorează migrena sau vă produce reacții adverse, discutați cu medicul dumneavoastră, care vă poate recomanda o doză mai mare (200 mg) sau mai mică (50 mg).

Utilizarea la copii și adolescenți și la pacienți cu insuficiență hepatică

RAYVOW nu este recomandat la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) sau la pacienți cu probleme hepatice severe.

Calea de administrare

RAYVOW este indicat pentru administrare pe cale orală. Comprimatul trebuie înghițit cu un pahar cu apă în timpul fazei de durere de cap din criza dumneavoastră de migrenă. Puteți administra comprimatul împreună cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult RAYVOW decât trebuie

Dacă luați mai mult RAYVOW decât trebuie, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Ați putea avea unele dintre reacțiile adverse descrise la punctul 4.

Dacă uitați să luați RAYVOW

RAYVOW este indicat pentru tratamentul pe termen scurt al durerilor de cap din migrenă și trebuie luat numai atunci când este necesar.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse grave după administrarea acestui medicament:

- Reacții alergice care includ erupții trecătoare pe piele și umflarea pleoapelor, feței sau buzelor (mai puțin frecvente)
- semne și simptome ale sindromului serotoninergic, o reacție rară care poate cauza modificări ale stării mintale, precum vederea unor lucruri care nu sunt reale (halucinații), agitație sau comă; bătăi rapide ale inimii; modificări ale tensiunii arteriale; temperatură mare a corpului; contracții musculare; probleme la mers; simptome gastrointestinale, cum sunt greață, vărsături sau diaree.

Alte reacții adverse pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Amețeală

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Somnolență
- Senzație de oboseală
- Înțepături sau furnicături pe piele
- Senzație de rău
- Amorțeală
- Senzație de disconfort general
- Senzație de vertij sau pierdere a echilibrului
- Slăbiciune musculară
- Dificultate de control a mișcărilor, de exemplu lipsă de coordonare
- Senzații anormale
- Vărsături
- Somn neodihnitor
- Perceperea bătăilor inimii în piept, de exemplu palpitații
- Probleme de vedere, de ex. vedere încețoșată

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Senzație de agitație sau incapacitatea de a rămâne așezat sau liniștit
- Tremurături sau tremor
- Senzație de neliniște
- Senzație de căldură sau de frig
- Crampe musculare
- Senzație de moleșală
- Disconfort la nivelul brațelor sau picioarelor
- Dificultăți de concentrare
- Modificări de gândire precum pierderi de memorie sau gândire încețoșată
- Senzație de minte care nu funcționează corect
- Probleme de vorbire, de ex. vorbire neclară
- Senzație de confuzie
- Disconfort la nivelul pieptului
- Stare de fericire extremă sau exuberanță
- Vederea sau auzirea unor lucruri care nu sunt reale
- Scurtarea respirației sau dificultate de a respira

Lasmiditan a fost asociat cu scăderea frecvenței cardiace (în medie, cu circa 5 sau 10 bătăi pe minut) și o creștere ușoară a tensiunii arteriale, timp de câteva ore după administrare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează RAYVOW

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține RAYVOW

- Substanța **activă** este lasmiditan.
 - o RAYVOW 50 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține lasmiditan 50 mg (sub formă de succinat).
 - o RAYVOW 100 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține lasmiditan 100 mg (sub formă de succinat).
 - o RAYVOW 200 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține lasmiditan 200 mg (sub formă de succinat).
- **Celelalte** componente sunt: croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, laurilsulfat de sodiu, amidon pregelatinizat
 - o Amestecul colorant gri din compoziția comprimatelor de 50 mg și 200 mg: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol 3350, talc, oxid negru de fer (E172)
 - o Amestecul colorant violet din compoziția comprimatelor de 100 mg: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol 3350, talc, oxid negru de fer (E172), oxid roșu de fer (E172)

Cum arată RAYVOW și conținutul ambalajului

RAYVOW este disponibil în 3 concentrații: 50 mg, 100 mg și 200 mg

- Comprimatele de 50 mg sunt de culoare gri deschis, ovale, inscripționate cu „4312” pe o parte și cu „L-50” pe cealaltă.
- Comprimatele de 100 mg sunt de culoare violet deschis, ovale, inscripționate cu „4491” pe o parte și cu „L-100” pe cealaltă.
- Comprimatele de 200 mg sunt de culoare gri, ovale, inscripționate cu „4736” pe o parte și cu „L-200” pe cealaltă.

RAYVOW este disponibil sub formă de blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate, din policlorotrifluoroetilenă/policlorură de vinil (PCTFE/PVC) și din policlorură de vinil (PVC), sigilate cu o folie din aluminiu în ambalaje de 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 și 16 x 1 comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Irlanda

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugalia

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>