

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

RAYVOW 50 mg filmsko obložene tablete
RAYVOW 100 mg filmsko obložene tablete
RAYVOW 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

RAYVOW 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lasmiditana (v obliki sukcinata).

RAYVOW 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lasmiditana (v obliki sukcinata).

RAYVOW 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lasmiditana (v obliki sukcinata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

RAYVOW 50 mg filmsko obložene tablete

Svetlo siva, ovalna tableta velikosti 8,9 x 4,9 mm, z vtisnjeno oznako „4312“ na eni strani in „L-50“ na drugi.

RAYVOW 100 mg filmsko obložene tablete

Svetlo vijoličasta, ovalna tableta velikosti 11,2 x 6,15 mm, z vtisnjeno oznako „4491“ na eni strani in „L-100“ na drugi.

RAYVOW 200 mg filmsko obložene tablete

Siva, ovalna tableta velikosti 14,1 x 7,75 mm, z vtisnjeno oznako „4736“ na eni strani in „L-200“ na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo RAYVOW je indicirano za akutno zdravljenje faze glavobola pri migrenskih napadih, z avro ali brez nje, pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Na splošno je priporočeni začetni odmerek pri odraslih 100 mg lasmiditana za akutno zdravljenje migrenskih napadov. Po potrebi se odmerek lahko poveča na 200 mg, kar omogoča večjo učinkovitost, ali zmanjša na 50 mg, kar omogoča boljše prenašanje.

Če se migrenski glavobol v 24 urah po prvem odzivu po odmerku 50 mg ali 100 mg lasmiditana ponovi, lahko vzamemo drugi odmerek iste jakosti. V dveh urah po začetnem odmerku drugega odmerka ne smemo vzeti.

V 24 urah ne smemo vzeti več kot 200 mg.

Če se bolnik ne odzove na prvi odmerek, ni verjetno, da bo drugi odmerek pri istem napadu koristil.

Lasmiditan se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Starejši (> 65 let)

Za starejše osebe prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Uporabe lasmiditana niso preučevali pri preskušancih s hudo okvaro jeter, zato uporaba v tej populaciji ni priporočena (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lasmiditana pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do < 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Lasmiditan ni primeren za uporabo pri otrocih, mlajših od 6 let, za zdravljenje migrene.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na osrednje živčevje (CŽS – centralni živčni sistem) in vpliv na vožnjo

Lasmiditan je povezan z neželenimi učinki na CŽS. V simulirani študiji vožnje pri zdravih preskušancih je lasmiditan pomembno poslabšal sposobnost vožnje (glejte poglavje 4.7). Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo in se ne ukvarjajo z drugimi dejavnostmi, pri katerih je potrebna povečana pozornost, še vsaj 8 ur po jemanju posameznega odmerka lasmiditana, tudi če se počutijo dobro. Bolniki, ki tega nasveta ne morejo upoštevati, ne smejo jemati lasmiditana.

Serotoninski sindrom

Poročali so o serotoninskem sindromu, ki se lahko pojavi pri uporabi lasmiditana ali sočasni uporabi lasmiditana in drugih serotonergičnih zdravil [npr. selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitor), zaviralcev prevzema serotonina in noradrenalina (SNRI – Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor), tricikličnih antidepresivov (TCA) in zaviralcev monoaminoksidaze (MAO)]. Klinične izkušnje z uporabo lasmiditana in triptanov v časovni bližini so omejene. Tveganja za pojav serotoninskega sindroma se lahko seštevajo. Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitacijo, halucinacije, komo), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardijo, nihanja krvnega tlaka, hipertermijo), živčno-mišične znake (npr. hiperrefleksijo, nekoordiniranost) in/ali znake in simptome na prebavilih (npr. navzeo, bruhanje, drisko). Ti učinki so lahko resni. Simptomi se običajno pojavijo v nekaj minutah do urah po prejemu novega ali večjega odmerka serotonergičnega zdravila. Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotonergičnimi zdravili klinično potrebno, se svetuje ustrezno opazovanje bolnika, zlasti med uvedbo zdravljenja in ob povečanju odmerka. Ob sumu na serotoninski sindrom je treba dajanje lasmiditana prekiniti.

Depresivi CŽS

Zaradi potenciala lasmiditana za povzročanje sedacije in drugih kognitivnih in/ali nevropsihiatričnih neželenih učinkov je treba lasmiditan v kombinaciji z alkoholom ali drugimi depresivi CŽS uporabljati previdno.

Potencial za napačno uporabo ali zlorabo zdravil

V človeški študiji potenciala za zlorabo pri rekreativnih uporabnikih drog sta bila enkratna odmerka lasmiditana 100 ali 200 mg povezana z večjim ugajanjem zdravila kot placebo. V ločeni študiji pri zdravih preskušancih po nenadni prekinitvi po 7 dneh odmerjanja ni bilo dokazov telesne odtegnitve. Pri bolnikih je treba ovrednotiti tveganje za zlorabo zdravila in jih opazovati glede znakov napačne uporabe ali zlorabe lasmiditana.

Glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravila (MOH – Medication Overuse Headache)

Čezmerna uporaba katere koli vrste zdravila za glavobol lahko glavobol poslabša. Ob pojavu ali sumu na pojav te situacije je treba poiskati zdravniško pomoč in zdravljenje prekiniti. Na diagnozo MOH moramo posumiti pri bolnikih s pogostimi ali vsakodnevnimi glavoboli kljub redni uporabi zdravil za glavobol (ali zaradi nje).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila za zniževanje srčnega utripa

Lasmitidan je povezan z znižanjem srčnega utripa. Propranolol in lasmitidan skupaj sta znižala srčni utrip za povprečno največ 19,3 utripa na minuto (št./min), tj. dodatno znižanje za 5,1/min v primerjavi s propranololom samim. To je treba upoštevati pri bolnikih, pri katerih bi bilo tovrstno znižanje srčnega utripa lahko nevarno, vključno z bolniki, ki jemljejo zdravila za zniževanje srčnega utripa.

Serotonergična zdravila

Sočasno dajanje lasmiditana in zdravil (npr. SSRI, SNRI, TCA), ki zvišujejo raven serotonina, lahko poveča tveganje za pojav serotoninskega sindroma. Klinične izkušnje z uporabo lasmiditana in triptanov v časovni bližini so omejene. Tveganja za pojav serotoninskega sindroma se lahko seštevajo. Svetuje se previdnost (glejte poglavje 4.4).

Zmožnost vpliva lasmiditana na druga zdravila

Vsakodnevno odmerjanje lasmiditana ni spremenilo farmakokinetike midazolama, kofeina ali tolbutamida, ki so substrati CYP3A, CYP1A2 oziroma CYP2C9. Sočasno dajanje lasmiditana in sumatriptana (substrata MAO-A in OCT1) ali propranolola (substrata CYP2D6) ni povzročilo klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti tem zdravilom. Po enkratnem odmerku lasmiditana se je ledvični očistek kreatinina v 24 urah v primerjavi s placebom nekoliko zmanjšal (11 %), brez sprememb hitrosti glomerulne filtracije (GFR).

Lasmitidan je *in vitro* zaviralec P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojk (BCRP – breast cancer resistant protein). V študiji medsebojnega delovanja zdravil je lasmitidan povečal sistemsko izpostavljenost sočasno danega dabigatranu (substrata P-gp) za približno 25 %. Zato je ob sočasnem dajanju zdravila RAYVOW in substratov P-gp z ozkim terapevtskim indeksom (kot je digoksin) povečanje sistemske izpostavljenosti sočasno danega zdravila lahko klinično pomembno (glejte poglavje 5.2). V isti študiji ob sočasnem dajanju z lasmiditanom niso opazili pomembne spremembe farmakokinetike rosuvastatina (substrata BCRP).

Zmožnost vpliva drugih zdravil na lasmitidan

Sprememb farmakokinetike lasmiditana ob sočasnem dajanju z dabigatran eteksilatom, rosuvastatinom, sumatriptanom ali propranololom niso opazili. Glede na njegove poti presnovnega očistka ni verjetno, da bi zaviralci ali induktorji CYP vplivali na izpostavljenost lasmiditanu; sprememb farmakokinetike lasmiditana ob sočasnem dajanju s topiramatom (induktorjem CYP3A4 in zaviralcem CYP2C19) niso opazili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi lasmiditana pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Učinki lasmiditana na razvoj ploda pri človeku niso znani. Zdravila RAYVOW ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Lasmiditan in/ali njegovi presnovki so se izločali v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Podatkov o prisotnosti lasmiditana v materinem mleku, učinkih lasmiditana na dojenega dojenčka ali učinkih lasmiditana na nastajanje mleka ni.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom RAYVOW, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Izpostavljenost novorojenčka se lahko zmanjša z izogibanjem dojenju v 24 urah po zdravljenju.

Plodnost

Ni znano, ali lasmiditan vpliva na sposobnost razmnoževanja pri človeku. Študije na živalih ne kažejo učinka na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Lasmiditan ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Sposobnost vožnje so ovrednotili v računalniški simulaciji vožnje. Merilo primarnega izida je bila razlika v primerjavi s placebom glede standardnega odklona bočnega položaja (SDLP – Standard Deviation of Lateral Position), tj. merila sposobnosti vožnje. Dajanje enkratnih odmerkov lasmiditana 50 mg, 100 mg ali 200 mg je 90 minut po odmerjanju pomembno poslabšalo sposobnost preskušancev za vožnjo. V drugi študiji z lasmiditanom 100 mg ali 200 mg sposobnost za vožnjo 8 ur ali več po dajanju zdravila RAYVOW v enem ali drugem odmerku ni dosegla praga za poslabšanje.

Bolnike je treba opozoriti, naj se ne ukvarjajo z dejavnostmi, pri katerih je potrebna povečana pozornost, kot sta upravljanje strojev ali vožnja, vsaj 8 ur po jemanju posameznega odmerka lasmiditana, tudi če se počutijo sposobni za to. Bolniki, ki tega nasveta ne morejo upoštevati, ne smejo jemati lasmiditana (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so omotica (19,9 %), somnolenca (7,8 %), utrujenost (7,7 %), parestezije (6,8 %), navzea (4,9 %), vrtoglavica (2,6 %), hipestezija (2,5 %) in oslabeledost mišic (2,3 %). Večina neželenih učinkov je bila odvisna od odmerka.

Preglednica neželenih učinkov

V naslednji preglednici so neželeni učinki navedeni po vrstnem redu organskih sistemov in pogostnosti po MedDRA. Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajočem vrstnem redu

glede na resnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Preglednica 1. Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	
Psihiatrične motnje		motnje spanja	zmedenost halucinacije evforično razpoloženje anksioznost nemir	
Bolezni živčevja	omotica	nekoordiniranost parestezije hipestezija somnia	letargija motnje pozornosti kognitivna motnja duševna prizadetost tremor motnje govora	serotoninski sindrom
Očesne bolezni		okvara vida		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavičica		
Srčne bolezni		palpitacije		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja	
Bolezni prebavil		bruhanje navzea		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišična oslabelost	mišični krči nelagodje v okončinah	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		nenormalno počutje utrujenost slabo počutje	nelagodje v prsnem košu občutek vročine ali občutek mraza	

Opis izbranih neželenih učinkov

Znižanje srčnega utripa

V kliničnih farmakoloških študijah je bil lasmiditan povezan z znižanjem srčnega utripa za od 5 do 10 utripov na minuto (št./min) v primerjavi z znižanjem za od 2 do 5/min pri placebo. Pojavnost

bradikardije ($< 50/\text{min}$ in znižanje od izhodišča za $\geq 15/\text{min}$), ki so jo opazili pri preskušancih, zdravljenih z lasmiditanom, je bila 7 % pri 50 mg, 3 % pri 100 mg, 4 % pri 200 mg in 1 % pri placebo.

Zvišanje krvnega tlaka

Dajanje enkratnega odmerka lasmiditana lahko pripelje do prehodnega zvišanja krvnega tlaka. Pri zdravih prostovoljcih, ki niso bili starejši, so opazili povprečno zvišanje ambulatornega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka od izhodišča za približno 2 do 3 mm Hg eno uro po dajanju 200 mg lasmiditana, pri placebo pa za približno 1 mm Hg. Pri zdravih prostovoljcih, starejših od 65 let, je bilo povprečno zvišanje ambulatornega sistoličnega krvnega tlaka od izhodišča 7 mm Hg eno uro po dajanju 200 mg lasmiditana, povprečno zvišanje pri placebo pa je bilo 4 mm Hg. Po dveh urah povprečni krvni tlak pri lasmiditanu v primerjavi s placebom ni bil več zvišan. Klinični podatki o uporabi lasmiditana pri bolnikih z ishemično boleznijo srca so omejeni.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, zdravljenih z lasmiditanom, so se pojavili preobčutljivostni dogodki, vključno z angioedemom, izpuščajem in fotosenzitivnostno reakcijo. V kliničnih preskušanjih so o preobčutljivosti poročali pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih z lasmiditanom, in pri nobenem bolniku iz skupine s placebo; vsi dogodki so bili blagi do zmerni in so se pojavili v nekaj minutah do enem dnevu po odmerjanju lasmiditana. Ob pojavu resne ali hude preobčutljivostne reakcije je treba uvesti ustrezno zdravljenje in prekiniti dajanje lasmiditana.

Omotica

V kliničnih preskušanjih je bila omotica najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri 19,9 % bolnikov. Na splošno je bila blaga do zmerna (huda omotica 1,2 %) in je minila sama od sebe, z medianim časom do pojava 0,7 ure in medianim trajanjem 2 uri. Pri bolnikih, ki so navajali omotico, niso poročali o nesrečah ali poškodbah. Pogostnost poročanja bolnikov o omotici in drugih neželenih dogodkih se z večkratnim odmerjanjem praviloma zmanjša.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem iz kliničnih preskušanj so omejene. V primerih, o katerih so poročali kot o prevelikem odmerjanju, so bili neželeni dogodki podobni kot pri manjših odmerkih in so vključevali omotico, somnolenco, utrujenost, parestezije in hipestezijo, vendar niso bili povezani z večjo resnostjo ali pogostnostjo. Ker pa so neželeni učinki v primeru prevelikega odmerjanja mogoči, je treba bolnike spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje. Antidot za preveliko odmerjanje lasmiditana ni znan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, zdravila proti migreni, koda ATC: N02CC08

Mehanizem delovanja

Lasmiditan je agonist receptorja za 5-hidroksitriptamin 1F (5-HT_{1F}) z visoko afiniteto, ki vstopa v osrednje živčevje. Natančen mehanizem delovanja ni znan, vendar terapevtski učinki lasmiditana pri zdravljenju migrene domnevno vključujejo agonistične učinke na receptor za 5-HT_{1F}, zmanjšanje sproščanja neuropeptidov in zaviranje bolečinskih poti, vključno s trigeminalnim živcem.

Farmakodinamični učinki

V študijah vezave *in vitro* so pokazali > 440-kratno selektivnost lasmiditana za receptor za 5-HT_{1F} v primerjavi z receptorjema za 5-HT_{1B} in 5-HT_{1D}. Lasmiditan ne deluje konstriktorsko na človeške koronarne arterije *ex-vivo*, na človeške notranje prsne arterije *ex-vivo* ali na človeške srednje meningialne arterije *ex-vivo*, verjetno zaradi svoje nizke afinitete za vazokonstriktorski receptor za 5-HT_{1B}.

Elektrofiziologija srca

V podrobni študiji QT je bil lasmiditan povezan z znižanjem srčnega utripa za 6/min v primerjavi s placebom, dajanje supratrapevtskega odmerka 400 mg pa je kazalo na podaljšanje intervala QTc pri ženskah. Analize podskupin so kazale na razlike med spoloma, saj so v podskupini žensk opazili izrazitejšo podaljšanje intervala QTc. Ker pa je največji priporočeni odmerek omejen na 200 mg, ni pričakovati klinično pomembnega učinka.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost lasmiditana so preučevali v treh randomiziranih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih študijah III. faze pri odraslih bolnikih (N = 5.910). V študije so bili vključeni bolniki, stari 18 let in več, s 3–8 migrenskimi napadi na mesec in vsaj zmerno onesposabljačo migreno (rezultatom vprašalnika za oceno zmanjšanih sposobnosti pri migreni (MIDAS – Migraine Disability Assessment) ≥ 11).

Študiji pri posameznem napadu

Populacija, vključena v študiji pri posameznem napadu (SAMURAI in SPARTAN), je bila večinoma ženskega spola (84 %), s povprečno starostjo 42,3 leta. Bolniki so imeli povprečno 5,2 migrenska napada na mesec v treh mesecih pred vključitvijo in povprečnim skupnim rezultatom po MIDAS 31,7. V študijo SAMURAI, ne pa v študijo SPARTAN, so bili vključeni bolniki z znano boleznijo koronarnih arterij, klinično pomembno aritmijo ali nenadzorovano hipertenzijo. 78,3 % bolnikov je imelo poleg migrene še ≥ 1 dejavnik srčno-žilnega tveganja, vključno s starostjo > 40 (54,2 %), nizko vrednostjo holesterola HDL (31,1 %), visokim krvnim tlakom/hipertenzijo (21,3 %), trenutnim kajenjem (14,3 %), visoko vrednostjo skupnega holesterola (10,9 %), in anamnezo sladkorne bolezni (5,9 %). 21,7 % bolnikov je imelo predpisana preventivna zdravila za migreno in 37 % je v treh mesecih pred vstopom v študijo vzelo triptan. Najbolj moteč simptom je bil fotofobija (50,3 %), sledila pa sta mu navzea (22,2 %) in fonofobija (20,6 %). V teh študijah je bil dovoljen drugi odmerek preizkušane ali drugega zdravila v 2 do 24 urah po začetnem zdravljenju vztrajne ali ponavljajoče se migrene.

Primarni in ključni sekundarni opazovani dogodek v obeh študijah sta bila delež bolnikov brez bolečine in delež bolnikov brez najbolj motečih simptomov v primerjavi s placebom dve uri po zdravljenju.

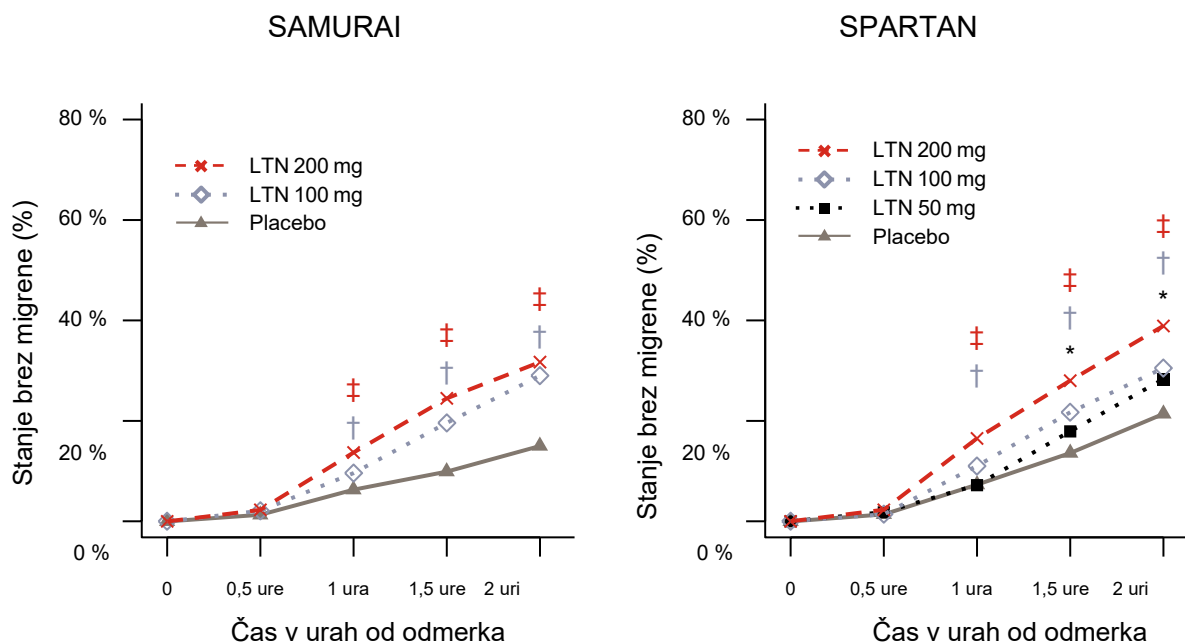
V obeh študijah sta bila primarni in ključni sekundarni opazovani dogodek dosežena. Pri vseh odmerkih lasmiditana so dokazali statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje odstotka

bolnikov, ki so dosegli stanje brez bolečine, stanje brez najbolj motečih simptomov in olajšanje bolečine (opredeljeno kot zmanjšanje izrazitosti bolečine od zmerne ali hude ob izhodišču do blage ali odsotne) dve uri po zdravljenju (glejte preglednico 2). Časovni pojav stanja brez bolečine je prikazan na sliki 1; pojav olajšanja bolečine je pri odmerku 50 mg in 100 mg sledil enakemu vzorcu kot stanje brez bolečine, dodatna ločitev od placeba pa je bila pri odmerku 200 mg vidna že prej, po 30 minutah (17,7 % pri 200 mg v primerjavi z 11,6 % pri placebo, $p = 0,004$ v študiji SAMURAI, 18,6 % pri 200 mg v primerjavi z 14,7 % pri placebo, $p = 0,014$ v študiji SPARTAN).

Preglednica 2. Študiji SAMURAI in SPARTAN: povzetek podatkov o učinkovitosti

	SAMURAI			SPARTAN			
	lasmiditan		placebo	lasmiditan			placebo
	100 mg	200 mg		50 mg	100 mg	200 mg	
Stanje brez bolečine po 2 urah							
N	503	518	524	556	532	528	540
Odzivni bolniki (%)	28,2	32,2	15,3	28,6	31,4	38,8	21,3
p-vrednost	< 0,001	< 0,001		0,006	< 0,001	< 0,001	
Stanje brez najbolj motečih simptomov po 2 urah							
N	469	481	488	512	500	483	514
Odzivni bolniki (%)	40,9	40,7	29,5	40,8	44,2	48,7	33,5
p-vrednost	< 0,001	< 0,001		0,018	< 0,001	< 0,001	
Olajšanje bolečine po 2 urah							
N	562	555	554	598	571	565	576
Odzivni bolniki (%)	54,1	54,6	39,2	55,5	59,7	60,7	44,9
p-vrednost	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Slika 1. Odstotek bolnikov, ki so v študijah SAMURAI in SPARTAN dosegli stanje brez bolečine v 2 urah.



‡ Statistična značilnost za 200 mg LTN v primerjavi s placebom; † statistična značilnost za 100 mg LTN v primerjavi s placebom; * statistična značilnost za 50 mg LTN v primerjavi s placebom
Razlaga kratic: LTN = lasmiditan

Študija o skladnosti učinka

V študiji, v kateri so ocenjevali skladnost učinka, so se bolniki pri štirih migrenskih napadih zdravili z lasmiditanom 100 mg, 200 mg ali kontrolnim zdravilom (CENTURION). V kontrolni skupini so bolniki prejeli enkratni odmerek lasmiditana 50 mg za zdravljenje tretjega ali četrtega napada in placebo pri ostalih napadih. Vključena populacija je bila večinoma ženskega spola (84 %), s povprečno starostjo 41,4 leta. Bolniki so imeli povprečno 4,9 migrenskega napada na mesec v treh mesecih pred vključitvijo in povprečnim skupnim rezultatom po MIDAS 31,9. Iz študije niso bili izključeni bolniki s srčno-žilnimi boleznimi in 58,5 % bolnikov je imelo poleg migrene še ≥ 1 dejavnik srčno-žilnega tveganja, vključno s starostjo > 40 (52,8 %), visoko vrednostjo skupnega holesterola (10,8 %), visokim krvnim tlakom/hipertenzijo (16,9 %), in anamnezo sladkorne bolezni (3,1 %). 28,8 % bolnikov je imelo trenutno predpisana preventivna zdravila za migreno in 65,0 % je v preteklosti vzelo triptan. Najbolj moteč simptom je bil fotofobija (39,7 %), sledila pa sta mu navzea (31,9 %) in fonofobija (19,3 %).

Soprimarna opazovana dogodka sta bila delež bolnikov brez bolečine 2 uri po odmerku po prvem napadu in delež bolnikov, ki so bili brez bolečine pri vsaj dveh od treh napadov, v primerjavi s placebom.

V študiji so bili doseženi primarni in vsi ključni sekundarni opazovani dogodki. Pri obeh odmerkih lasmiditana, 100 mg in 200 mg, so dokazali statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje odstotka bolnikov, ki so dosegli stanje brez bolečine, olajšanje bolečine (zmanjšanje izrazitosti bolečine od zmerne ali hude ob izhodišču do blage ali odsotne), stanje brez najbolj motečih simptomov dve uri po zdravljenju in trajno stanje brez bolečine po 24 urah (glejte preglednico 3).

Časovni pojav stanja brez bolečine je prikazan na sliki 2. Olajšanje bolečine je pri odmerku 50 mg in 100 mg sledilo enakemu vzorcu kot stanje brez bolečine in je bilo pri odmerku 200 mg vidno že prej, po 30 minutah (22,4 % pri 200 mg v primerjavi z 14,0 % pri placebo, $p = 0,001$).

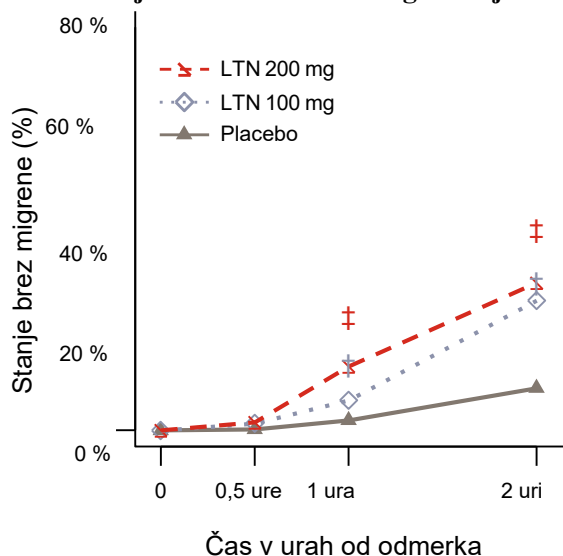
Pri obeh odmerkih so dokazali skladnost učinka s statistično značilnim in klinično pomembnim izboljšanjem odstotka bolnikov, ki so dosegli stanje brez bolečine in olajšanje bolečine pri vsaj dveh od treh napadov (glejte preglednico 3).

Preglednica 3. Študija CENTURION: povzetek podatkov o učinkovitosti

	lasmiditan		
	100 mg	200 mg	placebo
Opazovani dogodki pri enem napadu (ITT)	N = 419	N = 434	N = 443
Stanje brez bolečine 2 uri po odmerku pri prvem napadu			
Odzivni bolniki (%)	25,8	29,3	8,4
p-vrednost v primerjavi s placebom	< 0,001	< 0,001	
Olajšanje bolečine 2 uri po odmerku pri prvem napadu			
Odzivni bolniki (%)	65,4	65,2	41,3
p-vrednost v primerjavi s placebom	< 0,001	< 0,001	
Trajno stanje brez bolečine 24 uri po odmerku pri prvem napadu			
Odzivni bolniki (%)	13,6	17,3	4,3
p-vrednost v primerjavi s placebom	< 0,001	< 0,001	
Stanje brez najbolj motečih simptomov 2 uri po odmerku pri prvem napadu	N = 376	N = 395	N = 396
Odzivni bolniki (%)	40,4	39,0	28,0
p-vrednost v primerjavi s placebom	< 0,001	0,001	
Opazovani dogodki skladnosti (ITT za skladnost)			
Stanje brez bolečine 2 uri po odmerku pri vsaj dveh od treh napadov	N = 340	N = 336	N = 373
Odzivni bolniki (%)	14,4	24,4	4,3
p-vrednost v primerjavi s placebom	< 0,001	< 0,001	
Olajšanje bolečine 2 uri po odmerku pri vsaj dveh od treh napadov	N = 332	N = 333	N = 320
Odzivni bolniki (%)	62,3	66,7	36,9
p-vrednost v primerjavi s placebom	< 0,001	< 0,001	

Okrajšave: ITT = z namenom zdravljenja (intent to treat)

Slika 2. Odstotek bolnikov, ki so v študiji CENTURION dosegli stanje brez bolečine v 2 urah.



‡ Statistična značilnost za 200 mg LTN v primerjavi s placebom; † statistična značilnost za 100 mg LTN v primerjavi s placebom;

Razlaga kratic: LTN = lasmiditan

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom RAYVOW za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju migrenskih glavobolov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se lasmiditan hitro absorbira, z medianim t_{max} 1,8 ure. Pri bolnikih z migreno farmakokinetika lasmiditana med migrenskim napadom ni bila drugačna kot v obdobju med posameznimi napadi. V razponu kliničnih odmerkov od 50 do 200 mg je napovedana absolutna biološka uporabnost na podlagi populacijske farmakokinetične analize od 50 % do 58 %. Sočasno dajanje lasmiditana z obrokom z visoko vsebnostjo maščob je povečalo povprečni vrednosti C_{max} in AUC lasmiditana za 22 % oziroma 19 % ter podaljšalo mediani t_{max} za eno uro. Ni pričakovati, da bi bila ta razlika v izpostavljenosti klinično pomembna. Lasmiditan so v študijah klinične učinkovitosti dajali ne glede na hrano.

Porazdelitev

Vezava lasmiditana na beljakovine v človeški plazmi je približno od 55 % do 60 % in v razponu od 15 do 500 ng/ml ni odvisna od koncentracije. Ocenjeni povprečni volumen porazdelitve je bil 304 l.

Biotransformacija

Lasmitidan se presnavlja v jetrih in zunaj jeter predvsem z encimi, ki niso CYP, pri čemer je glavna pot ketonska redukcija do S-M8. Naslednji encimi niso bili vključeni v presnovo lasmiditana: MAO-

A, MAO-B, flavin monooksigenaza 3, CYP450 reduktaza, ksantin oksidaza, alkohol dehidrogenaza, aldehyd dehidrogenaza in aldo-keto reduktaze.

Lasmiditan se tudi oksidira na piperidinskem obroču do M7. V primerjavi z lasmiditanom so presnovki farmakološko neaktivni. Lasmiditan je substrat P-gp *in vitro*.

Lasmiditan in njegovi glavni presnovki so *in vitro* induktorji encimov CYP. Lasmiditan zavira CYP2D6 *in vitro*. Lasmiditan in njegovi glavni presnovki niso zaviralci MAO-A. Lasmiditan *in vitro* zavira izločevalne prenašalce P-gp, BCRP in OCT1. Lasmiditan *in vitro* zavira ledvične prenašalce OCT2, MATE1 in MATE2-K.

Klinična študija medsebojnega delovanja zdravil kaže, da je lasmiditan šibek zaviralec P-gp (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Lasmiditan se je izločil z geometrijsko sredino vrednosti $t_{1/2}$ približno 5,7 ure. Pri vsakodnevnem odmerjanju niso opazili kopičenja lasmiditana. Ocenjeno povprečno skupno izločanje iz telesa je bilo 66,2 l/h. Lasmiditan v razponu kliničnih odmerkov od 50 do 200 mg na splošno kaže linearno farmakokinetiko. Lasmiditan se večinoma izloča s presnovo. Izločanje prek ledvice je manjša pot izločanja lasmiditana, pri čemer so se 3 % odmerka izločili z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovek S-M8 predstavlja približno 66 % odmerka v urinu, pri čemer se večina izloči v 48 urah po odmerku.

Posebne populacije

Starost, spol, rasa, etnična pripadnost in telesna masa

Starost, spol, rasa, etnična pripadnost in telesna masa v analizi populacijske farmakokinetike lasmiditana niso imeli pomembnega vpliva na izpostavljenost. V eni študiji je imel spol vpliv na farmakokinetiko lasmiditana, pri čemer so bile vrednosti C_{max} (~ 20–30 %) in AUC (~ 30 %) višje pri ženskah kot pri moških, ne glede na to, ali so lasmiditan dajali s hrano ali na tešče. Prilagajanje odmerka na podlagi starosti, spola, rase, etnične pripadnosti ali telesne mase ni potrebno.

Okvara ledvic

Pri dajanju lasmiditana preskušancem s hudo okvaro ledvic ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) so dokazali 18 % večjo izpostavljenost pri AUC(0-∞) in 13 % višjo vrednost C_{max} v primerjavi s preskušanci z normalno ledvično funkcijo. Ni pričakovati, da bi bila ta razlika v izpostavljenosti klinično pomembna. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro levic prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara jeter

Pri preskušancih z blago in zmerno okvaro jeter (razred A oziroma B po Child-Pughu) je bila izpostavljenost lasmiditanu 11 % oziroma 35 % višja [AUC(0-∞)] kot pri preskušancih z normalnim delovanjem jeter. Vrednosti C_{max} sta bili pri preskušancih z blago oziroma zmerno okvaro jeter za 19 % oziroma 33 % višji. Ni pričakovati, da bi bila ta razlika v izpostavljenosti klinično pomembna. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Uporabe lasmiditana niso preučevali pri preskušancih s hudo okvaro jeter, zato uporaba v tej populaciji ni priporočena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rakotvornost so ocenjevali v dvoletni študiji na podganah in šestmesečni študiji na transgenih miših. Pri podganah so opazili povečano število smrti zaradi tumorja hipofize pri samcih. Pomen teh ugotovitev glede tveganja za ljudi ni znan. Pri miših dokazov o rakotvornosti niso opazili.

Lasmiditan ni bil genotoksičen na podlagi rezultatov Amesovega testa na bakterijah, študij kromosomskih aberacij na celicah jajčnika kitajskega hrčka in testov mikronukleusov pri miših.

Vpliv na razvoj in sposobnost razmnoževanja

V študijah pri podganah ni bilo učinkov na plodnost pri samcih ali samicah.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih je prišlo do zmanjšane telesne mase plodov in sprememb na skeletu; pri kuncih je prišlo do manjšega povečanja izgube po implantaciji (embriofetalna umrljivost), srčno-žilne okvare (malformacije) pri plodu pa so se pojavljale z nizko pojavnostjo. Izpostavljenost pri odmerkih brez opaženega neželenega učinka 175 mg/kg/dan (podgane) in 75 mg/kg/dan (kunci) je bila 37- oziroma 1,5-krat večja kot pri ljudeh pri odmerku 200 mg.

V pre- in postnatalni študiji pri podganah je pri največjem preskušanem odmerku 225 mg/kg/dan prišlo do podaljšane gestacije, poroda in povečanega števila mrtvorojenih mladičev ter pogostnosti poporodnih smrti. Pri tej visoki izpostavljenosti se je zmanjšanje povprečne telesne mase pri mladičih F1, ki so jo opazili v fazi pred odstavitvijo pri obeh spolih, ohranila ves čas faze zorenja F1, brez okrevanja. Izpostavljenost pri odmerku brez opaženega učinka 150 mg/kg/dan je bila po oceni > 19-krat večja kot pri ljudeh pri odmerku 200 mg.

Vsi učinki so se pojavili pri izpostavljenostih, ki so bile toksične za mater in so presegale izpostavljenost pri človeku pri kliničnem odmerku 200 mg.

Študije pri živalih so pokazale, da se lasmiditan in/ali njegovi presnovki izločajo v mleko doječih podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
natrijev karmelozat
magnezijev stearat
predgelirani škrob
natrijev lavrilsulfat

Filmska obloga (50 mg in 200 mg)

polivinil alkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec

črni železov oksid (E172)

Filmska obloga (100 mg)

polivinil alkohol

titanov dioksid (E171)

makrogol 3350

smukec

črni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Ni relevantno.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani enoodmerni pretisni omoti iz poliklorotrifluoroetilena/polivinilklorida (PCTFE/PVC), zatesnjeni s pokrovom iz aluminijaste folije, v pakiranjih po 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 in 16 x 1 filmsko obloženo tableto.

Perforirani enoodmerni pretisni omoti iz polivinilklorida (PVC), zatesnjeni s pokrovom iz aluminijaste folije, v pakiranjih po 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 in 16 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

RAYVOW 50 mg filmsko obložene tablete

EU/1/21/1587/001

EU/1/21/1587/002

EU/1/21/1587/003

EU/1/21/1587/004

EU/1/21/1587/005
EU/1/21/1587/006
EU/1/21/1587/007
EU/1/21/1587/008
EU/1/21/1587/009
EU/1/21/1587/010

RAYVOW 100 mg filmsko obložene tablete

EU/1/21/1587/011
EU/1/21/1587/012
EU/1/21/1587/013
EU/1/21/1587/014
EU/1/21/1587/015
EU/1/21/1587/016
EU/1/21/1587/017
EU/1/21/1587/018
EU/1/21/1587/019
EU/1/21/1587/020

RAYVOW 200 mg filmsko obložene tablete

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. avgust 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO
ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA 50 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

RAYVOW 50 mg filmsko obložene tablete
lasmiditan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lasmiditana (v obliki sukcinata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

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

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne vozite in ne upravljajte strojev vsaj 8 ur po posameznem odmerku.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1587/001 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu z 2 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/002 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu s 4 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/003 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu s 6 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/004 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu z 12 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/005 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu s 16 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/006 (pretisni omot iz PVC/alu z 2 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/007 (pretisni omot iz PVC/alu s 4 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/008 (pretisni omot iz PVC/alu s 6 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/009 (pretisni omot iz PVC/alu z 12 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/010 (pretisni omot iz PVC/alu s 16 x 1 filmsko obloženo tableto)

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

RAYVOW 50 g

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA 50 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

RAYVOW 50 mg tablete
lasmiditan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA 100 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

RAYVOW 100 mg filmsko obložene tablete
lasmiditan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lasmiditana (v obliki sukcinata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

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

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne vozite in ne upravljajte strojev vsaj 8 ur po posameznem odmerku.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1587/011 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu z 2 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/012 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu s 4 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/013 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu s 6 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/014 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu z 12 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/015 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu s 16 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/016 (pretisni omot iz PVC/alu z 2 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/017 (pretisni omot iz PVC/alu s 4 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/018 (pretisni omot iz PVC/alu s 6 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/019 (pretisni omot iz PVC/alu z 12 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/020 (pretisni omot iz PVC/alu s 16 x 1 filmsko obloženo tableto)

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RAYVOW 100 g

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA 100 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

RAYVOW 100 mg tablete
lasmiditan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA 200 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

RAYVOW 200 mg filmsko obložene tablete
lasmiditan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lasmiditana (v obliki sukcinata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

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

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne vozite in ne upravljajte strojev vsaj 8 ur po posameznem odmerku.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1587/021 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu z 2 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/022 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu s 4 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/023 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu s 6 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/024 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu z 12 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/025 (pretisni omot iz PCTFE/PVC/alu s 16 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/026 (pretisni omot iz PVC/alu z 2 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/027 (pretisni omot iz PVC/alu s 4 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/028 (pretisni omot iz PVC/alu s 6 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/029 (pretisni omot iz PVC/alu z 12 x 1 filmsko obloženo tableto)
EU/1/21/1587/030 (pretisni omot iz PVC/alu s 16 x 1 filmsko obloženo tableto)

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

RAYVOW 200 g

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA 200 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

RAYVOW 200 mg tablete
lasmiditan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo RAYVOW in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo RAYVOW
3. Kako jemati zdravilo RAYVOW
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila RAYVOW
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo RAYVOW in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo RAYVOW vsebuje učinkovino lasmiditan, ki se uporablja za zdravljenje faze glavobola pri migrenskih napadih, z avro ali brez nje, pri odraslih.

Zdravilo RAYVOW pomaga zmanjšati ali odpraviti bolečino in druge simptome, povezane z migrenskim glavobolom. Olajšanje bolečine se lahko pojavi že 30 minut po jemanju zdravila RAYVOW.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo RAYVOW

Ne jemljite zdravila RAYVOW

- če ste alergični na lasmiditan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Ne lotevajte se dejavnosti, ki zahtevajo vašo polno pozornost, kot sta vožnja ali upravljanje strojev, v osmih urah po jemanju posameznega odmerka zdravila RAYVOW, tudi če se počutite dovolj dobro,

saj zdravilo lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Če tega ne morete upoštevati, ne smete vzeti zdravila RAYVOW.

Pred začetkom jemanja zdravila RAYVOW se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- jemljete zdravila, ki zvišujejo raven serotonina (glejte „Druga zdravila in zdravilo RAYVOW“). Ta zdravila povečujejo tveganje za neželene učinke, kot je serotoniniski sindrom (redki učinek, ki lahko povzroči duševne spremembe, kot je videnje stvari, ki jih ni (halucinacije), vznemirjenost ali koma, hiter srčni utrip, spremembe krvnega tlaka, povišana telesna temperatura, zategnjene mišice, težave s hojo, siljenje na bruhanje, bruhanje ali driska);
- jemljete druga zdravila ali snovi, ki povzročajo zaspanost, kot so uspavalna zdravila za psihiatrične bolezni ali alkohol;
- ste bili kdaj odvisni od zdravil na recept, alkohola ali drugih drog.

Če večkrat uporabljate zdravila za zdravljenje migrene, kar traja več dni ali tednov, to lahko povzroči dolgotrajne vsakodnevne glavobole. Povejte zdravniku, če pride do tega, saj boste morda morali za nekaj časa prekiniti zdravljenje.

Otroci in mladostniki

Zdravilo RAYVOW se ne sme dajati bolnikom, mlajšim od 18 let, saj ni podatkov o njegovem delovanju v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo RAYVOW

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravnika ali farmacevta pred jemanjem zdravila RAYVOW obvestiti, če jemljete:

- zdravila, ki znižujejo srčni utrip, kot je propranolol,
- zdravila, ki zvišujejo vrednosti serotonina (vključno s SSRI, SNRI, tricikličnimi antidepresivi, zaviralci monoaminooksidaze [MAOI] in triptani),
- digoksin (uporablja se za zdravljenje bolezni srca).

Zdravilo RAYVOW skupaj z alkoholom

Če ob jemanju zdravila RAYVOW pijete alkohol, je potrebna previdnost.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Ni znano, ali bo zdravilo RAYVOW škodovalo vašemu nerojenemu otroku. Zdravila RAYVOW ne uporabljajte pri nosečnicah.

Če dojite, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom. Ni znano, ali lasmiditan prehaja v vaše mleko. Priporočljivo je, da se 24 ur po zdravljenju izogibate dojenju, da se zmanjša količina lasmiditana, ki prehaja v vašega otroka.

Ni znano, ali zdravilo RAYVOW vpliva na plodnost.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo RAYVOW vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ne ukvarjajte se z dejavnostmi, pri katerih je potrebna vaš polna pozornost, kot sta vožnja ali upravljanje strojev, vsaj 8 ur po jemanju posameznega odmerka lasmiditana, tudi če se počutite sposobne za to. Če tega ne morete upoštevati, ne smete vzeti zdravila RAYVOW.

Zdravilo RAYVOW vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo RAYVOW

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Priporočeni začetni odmerek je 100 mg lasmiditana. Zdravnik bo presodil, kateri odmerek lasmiditana je primeren za vas.
- Če po prvi tableti bolečine ne minejo, za isti napad ne vzemite druge tablete, saj ni verjetno, da bi bila učinkovita.
- Če po prvi tableti z odmerkom 50 mg ali 100 mg vaša migrena popolnoma mine in se nato vrne, lahko vzamete še eno tableto iste jakosti, in sicer nič prej kot dve uri po prvem odmerku.
- V 24 urah ne smete vzeti več kot 200 mg.
- Če odmerek 100 mg ne olajša migrene ali povzroči neželene učinke, se posvetujte z zdravnikom, ki vam lahko priporoči večji (200 mg) ali manjši (50 mg) odmerek.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih ter bolnikih z okvaro jeter

Zdravilo RAYVOW ni priporočljivo za otroke in mladostnike (stare manj kot 18 let) in za bolnike s hudo okvaro jeter.

Pot uporabe

Zdravilo RAYVOW je namenjeno za peroralno uporabo. Tableto v fazi glavobola pri migrenskem napadu pogoltnite z nekaj vode. Tableto lahko vzamete skupaj s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila RAYVOW, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila RAYVOW, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Morda se bodo pri vas pojavili nekateri neželeni učinki, opisani v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo RAYVOW

Zdravilo RAYVOW je indicirano za akutno zdravljenje migrenskih glavobolov in ga je treba jemati samo po potrebi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če po jemanju tega zdravila opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, **takoj obvestite zdravnika**:

- alergijske reakcije, vključno z izpuščaji in otekanjem vek, obraza ali ustnic (pogostnost občasni);
- znaki in simptomi serotonininskega sindroma, redke reakcije, ki lahko povzroči duševne spremembe, kot so videnje stvari, ki jih ni (halucinacije), vznemirjenost ali koma, hiter srčni utrip spremembe krvnega tlaka, povišana telesna temperatura, zategnjene mišice, težave s hojo, učinke na prebavila, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje ali driska.

Drugi neželeni učinki so lahko:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- omotica

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zaspanost
- utrujenost
- draženje ali mravljinčenje kože
- občutek siljenja na bruhanje
- otopelost
- občutek splošnega nelagodja
- občutek vrtenja in izguba ravnotežja
- mišična oslabeledost
- težave z nadzorom gibanja, npr. pomanjkanje koordinacije
- nenormalno počutje
- bruhanje
- nekakovostno spanje
- občutek razbijanja srca v prsnem košu, npr. palpitacije
- težave z vidom, npr. zamegljen vid

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- občutek nemira ali nezmožnost sedeti ali stati pri miru
- tresenje ali tremor
- občutek tesnobe
- občutek vročine ali mraza
- mišični krči
- občutek upočasnjenosti
- nelagodje v rokah ali nogah
- težave s koncentracijo
- spremembe razmišljanja, kot so poslabšanje spomina ali zamegljeno razmišljanje
- občutek, da um ne deluje, kot bi moral
- težave z govorom, npr. nerazločen govor
- zmedenost
- nelagodje v prsnem košu
- zelo srečno ali navdušeno razpoloženje
- videnje ali slišanje stvari, ki jih ni
- zasoplost ali težave z dihanjem

Lasmiditan je bil povezan z znižanjem srčnega utripa (za povprečno približno 5 do 10 na minuto) in manjšim zvišanjem krvnega tlaka v nekaj urah po odmerjanju.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila RAYVOW

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo RAYVOW

- **Učinkovina** je lasmiditan.
 - RAYVOW 50 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg lasmiditana (v obliki sukcinata).
 - RAYVOW 100 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lasmiditana (v obliki sukcinata).
 - RAYVOW 200 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lasmiditana (v obliki sukcinata).
- **Druge** sestavine so: natrijev karmelozat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat, predgelirani škrob.
 - Za sivo barvno mešanico pri 50 mg in 200 mg: polivinil alkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec, črni železov oksid (E172).
 - Za vijoličasto barvno mešanico pri 100 mg: polivinil alkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec, črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila RAYVOW in vsebina pakiranja

Zdravilo RAYVOW je na voljo v treh jakostih: 50 mg, 100 mg in 200 mg.

- 50 mg filmsko obložene tablete so svetlo sive, ovalne tablete z vtisnjeno oznako „4312“ na eni strani in „L-50“ na drugi.
- 100 mg filmsko obložene tablete so svetlo vijoličaste, ovalne tablete z vtisnjeno oznako „4491“ na eni strani in „L-100“ na drugi.
- 200 mg filmsko obložene tablete so sive, ovalne tablete z vtisnjeno oznako „4736“ na eni strani in „L-200“ na drugi.

Zdravilo RAYVOW je na voljo v perforiranem enoodmernem pretisnem omotu iz poliklorotrifluoroetilen/polivinilklorida (PCTFE/PVC) in polivinilklorida (PVC), zatesnjenem s

pokrovom iz aluminijaste folije, v pakiranjih po 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 in 16 x 1 filmsko obloženo tableto. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse informacije o tem zdravilu se obrnite na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Ireland

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Eli Lilly 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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>