

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RAYVOW 50 mg tabletki powlekane
RAYVOW 100 mg tabletki powlekane
RAYVOW 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

RAYVOW 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg lasmidytanu (w postaci bursztynianu).

RAYVOW 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg lasmidytanu (w postaci bursztynianu).

RAYVOW 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg lasmidytanu (w postaci bursztynianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

RAYVOW 50 mg tabletki powlekane

Jasnoszara, owalna tabletka o wymiarach 8,9 x 4,9 mm, z wytłoczeniem “4312” na jednej stronie i “L-50” na drugiej stronie.

RAYVOW 100 mg tabletki powlekane

Jasnofioletowa, owalna tabletka o wymiarach 11,2 x 6,15 mm, z wytłoczeniem “4491” na jednej stronie i “L-100” na drugiej stronie.

RAYVOW 200 mg tabletki powlekane

Szara, owalna tabletka o wymiarach 14,1 x 7,75 mm, z wytłoczeniem “4736” na jednej stronie i “L-200” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy RAYVOW jest wskazany w doraźnym leczeniu bólu głowy podczas napadu migrenowego, z aurą bądź bez aury, u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Na ogół zalecana dawka początkowa u dorosłych to 100 mg lasmidytanu w leczeniu doraźnym napadów migreny. W razie konieczności dawkę tę można zwiększyć do 200 mg, w celu zwiększenia skuteczności lub zmniejszyć do 50 mg, aby poprawić tolerancję.

Jeśli migrenowy ból głowy powróci w ciągu 24 godzin od początkowej odpowiedzi po przyjęciu lasmidytanu w dawce 50 mg lub 100 mg, można przyjąć drugą dawkę o tej samej mocy. Nie należy przyjmować drugiej dawki w ciągu 2 godzin po podaniu pierwszej dawki.

Nie należy przyjmować więcej niż 200 mg w ciągu 24 godzin.

Jeśli u pacjenta nie wystąpi odpowiedź po podaniu pierwszej dawki, jest mało prawdopodobne, by przyjęcie podczas tego samego napadu migreny drugiej dawki przyniosło korzyści.

Lasmidytan można przyjmować podczas posiłku lub między posiłkami.

Osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowywanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi ciężkimi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie ma potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania lasmidytanu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lasmidytanu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Stosowanie lasmidytanu u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w leczeniu migreny.

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów

Stosowanie lasmidytanu wiąże się niepożądanymi działaniami w obrębie OUN. W badaniu symulacji kierowania samochodem u zdrowych osób lasmidytan istotnie osłabiał zdolność prowadzenia pojazdu (patrz punkt 4.7). Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie wykonywali innych czynności wymagających wzmożonej uwagi, dopóki nie upłynie co najmniej 8 godzin od przyjęcia

każdej dawki lasmidytanu, nawet jeśli czują się wystarczająco dobrze, aby to zrobić. Pacjenci, którzy nie mogą przestrzegać tego zalecenia, nie powinni przyjmować lasmidytanu.

Zespół serotoninowy

Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego, który może wystąpić po podaniu lasmidytanu lub w przypadku stosowania z innymi produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym [np. selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), inhibitorami wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TCA) i inhibitorami monoaminooksydazy (MAO)]. Doświadczenia kliniczne związane z zastosowaniem lasmidytanu i tryptanów w krótkim czasie po sobie są ograniczone. Ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego mogą się sumować. Objawami zespołu serotoninowego mogą być: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardia, niestabilne ciśnienie krwi, hipertermia), objawy nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji) i (lub) przedmiotowe oraz podmiotowe objawy ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunka). Reakcje te mogą mieć ciężki przebieg. Zazwyczaj objawy zaczynają pojawiać się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu pierwszej lub większej dawki produktu leczniczego o działaniu serotoninergicznym. Jeśli ze względów klinicznych uzasadnione jest stosowanie lasmidytanu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym, zaleca się odpowiednią obserwację stanu pacjenta, zwłaszcza podczas rozpoczynania terapii i w przypadku zwiększania dawki. Należy przerwać podawanie lasmidytanu, jeśli podejrzewa się zespół serotoninowy.

Leki powodujące zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Ze względu na możliwość powodowania sedacji, jak również innych niepożądanych działań w postaci zaburzeń poznawczych i (lub) neuropsychicznych, należy zachować ostrożność stosując lasmidytan w skojarzeniu z alkoholem lub innymi substancjami hamującymi czynność OUN.

Możliwość niewłaściwego stosowania lub nadużywania produktów leczniczych

W badaniu potencjału uzależniającego u ludzi prowadzonym z udziałem osób stosujących narkotyki miękkie (tzw. „rekreacyjne”), podawanie lasmidytanu w pojedynczych dawkach 100 lub 200 mg wiązało się z większym wzmocnieniem pozytywnym układu nagrody (ang. drug-liking) niż podawanie placebo. W osobnym badaniu nie stwierdzono somatycznych objawów odstawienia u zdrowych osób, u których nagle zaprzestano podawania produktu po 7 dniach jego stosowania. Należy ocenić pacjentów pod kątem ryzyka nadużywania leku i obserwować, czy nie występują u nich objawy niewłaściwego stosowania lub nadużywania lasmidytanu.

Ból głowy z nadużywania leku (ang. *medication overuse headache*, MOH)

Nadużywanie jakiegokolwiek rodzaju produktów leczniczych stosowanych z powodu bólów głowy może je nasilić. W razie stwierdzenia lub podejrzenia takiej sytuacji należy zasięgnąć porady lekarza i przerwać leczenie. Należy podejrzewać MOH u pacjentów, u których bóle głowy występują często lub codziennie pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania przeciwbólowych produktów leczniczych.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze powodujące zwolnienie rytmu serca

Stosowanie lasmidytanu wiązało się ze zwolnieniem akcji serca. Propranolol i lasmidytan stosowane razem powodowały zmniejszenie częstości akcji serca średnio o maksymalnie 19,3 uderzenia na minutę, tj. dodatkowe zwolnienie akcji serca o 5,1 uderzenia na minutę w porównaniu z samym

propranololem. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów, u których taki stopień zmniejszenia częstości akcji serca może stanowić problem, w tym u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze powodujące zwolnienie akcji serca.

Produkty lecznicze serotoninergiczne

Jednoczesne podawanie lasmidytanu i produktów leczniczych (np. SSRI, SNRI, TCA) powodujących zwiększenie stężenia serotoniny może zwiększyć ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Doświadczenia kliniczne związane z zastosowaniem lasmidytanu i tryptanów w krótkim czasie po sobie są ograniczone. Ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego mogą się sumować. Zaleca się ostrożność (patrz punkt 4.4).

Możliwy wpływ lasmidytanu na inne produkty lecznicze

Codziennie podawanie lasmidytanu nie zmieniało farmakokinetyki midazolamu, kofeiny ani tolbutamidu, które są substratami, odpowiednio, CYP3A, CYP1A2 i CYP2C9. Podawanie lasmidytanu jednocześnie z sumatryptanem (substratem MAO-A i OCT1) lub propranololem (substratem CYP2D6) nie powodowało istotnych klinicznie zmian ekspozycji na te produkty lecznicze. Po podaniu pojedynczej dawki lasmidytanu nerkowy klirens kreatyniny w okresie 24 godzin zmniejszył się nieznacznie (11%) w porównaniu z placebo, bez zmian wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR).

Lasmidytan jest inhibitorem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP) w warunkach *in vitro*. W badaniu interakcji z innymi lekami lasmidytan zwiększał ogólnoustrojową ekspozycję na jednocześnie podawany dabigatran (substrat P-gp) o około 25%. Dlatego, gdy produkt leczniczy RAYVOW podaje się z substratami P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym (takimi jak digoksyna), zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na jednocześnie podawany lek może mieć znaczenie kliniczne (patrz punkt 5.2). W tym samym badaniu nie zaobserwowano istotnych zmian w farmakokinetyce rozuwastatyny (substratu BCRP) podczas jednoczesnego stosowania z lasmidytanem.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na lasmidytan

Nie zaobserwowano zmian w farmakokinetyce lasmidytanu w razie jednoczesnego podawania z eteksylanem dabigatranu, rozuwastatyną, sumatryptanem lub propranololem. Ze względu na szlaki klirensu metabolicznego, wpływ inhibitorów lub induktorów CYP na ekspozycję na lasmidytan jest mało prawdopodobny i nie obserwowano zmiany farmakokinetyki lasmidytanu podczas jednoczesnego podawania z topiramatem (induktorem CYP3A4 i inhibitorem CYP2C19).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania lasmidytanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, jaki jest wpływ lasmidytanu na rozwój płodu. Nie zaleca się stosowania produktu RAYVOW w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Lasmidytan i (lub) jego metabolity były wydzielane do mleka samic szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących obecności lasmidytanu w mleku kobiecym, wpływu lasmidytanu na niemowlę karmione piersią ani wpływu lasmidytanu na wytwarzanie mleka.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać leczenie/powstrzymać się od leczenia produktem RAYVOW, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia

piersią oraz korzyści dla kobiety związane z terapią. Narażenie noworodka można zminimalizować unikając karmienia piersią przez 24 godziny po podaniu produktu.

Płodność

Nie jest znany wpływ stosowania lasmidytanu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lasmidytan wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność do prowadzenia pojazdu oceniano przy użyciu komputerowego programu do symulacji kierowania samochodem. Pierwszorzędnym parametrem oceny wyników była różnica w porównaniu z placebo dotycząca średniego odchylenia od osi jezdni (ang. *Standard Deviation of Lateral Position*, SDLP) stanowiącego miernik zdolności do prowadzenia pojazdu. Podanie pojedynczej dawki lasmidytanu 50 mg, 100 mg lub 200 mg powodowało istotne pogorszenie zdolności danej osoby do kierowania pojazdem 90 minut po zastosowaniu produktu. W innym badaniu z zastosowaniem lasmidytanu w dawce 100 mg lub 200 mg zdolność prowadzenia pojazdu nie osiągnęła wartości progowej ustalonej dla zaburzenia zdolności kierowania pojazdami 8 godzin lub później po podaniu produktu RAYVOW w każdej z dawek.

Pacjentom należy zalecić, aby nie wykonywali czynności wymagających wzmożonej uwagi, takich jak obsługiwanie maszyn lub prowadzenie pojazdów, przez co najmniej 8 godzin po przyjęciu jakiegokolwiek z dawek lasmidytanu, nawet jeśli czują się wystarczająco dobrze, aby to zrobić. Pacjenci, którzy nie mogą przestrzegać tego zalecenia, nie powinni przyjmować lasmidytanu (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są zawroty głowy (19,9%), senność (7,8%), zmęczenie (7,7%), parestezje (6,8%), nudności (4,9%), zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika (2,6%), niedoczulica (2,5%) i osłabienie mięśni (2,3%). Większość zdarzeń niepożądanych wykazała zależność od podanej dawki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Klasyfikacja częstości występowania jest następująca: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$).

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu	Splątanie Halucynacje Euforyczny nastrój Lęk Niepokój	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Brak koordynacji Parestezje Niedoczulica Senność	Letarg Zakłócenia uwagi Zaburzenia poznawcze Upośledzenie umysłowe Drżenie Zaburzenia mowy	Zespół serotoninowy
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika		
Zaburzenia serca		Kołatanie serca		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty Nudności		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Oslabienie mięśni	Skurcz mięśni Dyskomfort kończyn	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Nietypowe samopoczucie Zmęczenie Apatia	Dyskomfort w klatce piersiowej Uczucie gorąca lub zimna	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwolnienie rytmu serca

W badaniach farmakologii klinicznej podawanie lasmidytanu wiązało się ze zmniejszeniem częstości akcji serca o 5 do 10 uderzeń na minutę w porównaniu ze zmniejszeniem o 2-5 uderzeń na minutę w przypadku podawania placebo. Częstość występowania bradykardii (<50 uderzeń na minutę i zmniejszenie o ≥ 15 uderzeń na minutę w stosunku do wyjściowej częstości akcji serca) obserwowana u osób leczonych lasmidytanem wynosiła 7% dla dawki 50 mg, 3% dla dawki 100 mg, 4% dla dawki 200 mg i 1% w przypadku stosowania placebo.

Zwiększenie ciśnienia krwi

Podanie pojedynczej dawki lasmidytanu może powodować przemijające zwiększenie ciśnienia krwi. U zdrowych ochotników, którzy nie byli w podeszłym wieku, obserwowano średnie zwiększenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w warunkach ambulatoryjnych o około 2 do 3 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej jedną godzinę po podaniu 200 mg lasmidytanu w porównaniu ze zwiększeniem o około 1 mmHg po podaniu placebo. U zdrowych ochotników w wieku powyżej 65 lat średnie zwiększenie skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w warunkach ambulatoryjnych w stosunku do wartości wyjściowej wyniosło 7 mmHg jedną godzinę po podaniu 200 mg lasmidytanu w porównaniu ze średnim zwiększeniem o około 4 mmHg po podaniu placebo. Przed upływem 2 godzin nie stwierdzono zwiększenia średniego ciśnienia krwi po podaniu lasmidytanu w porównaniu z placebo. Liczba danych klinicznych dotyczących stosowania lasmidytanu u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca jest ograniczona.

Nadwrażliwość

U pacjentów leczonych lasmidytanem występowały przypadki nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, wysypka i nadwrażliwość na światło. W badaniach klinicznych nadwrażliwość zgłoszono u 0,1% pacjentów leczonych lasmidytanem i u żadnego pacjenta w grupie otrzymującej placebo; wszystkie zdarzenia miały łagodne lub umiarkowane nasilenie i wystąpiły w ciągu kilku minut lub w ciągu jednego dnia po podaniu lasmidytanu. W razie wystąpienia poważnej lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy wdrożyć odpowiednie leczenie i przerwać podawanie lasmidytanu.

Zawroty głowy

W badaniach klinicznych najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zawroty głowy, zgłaszane u 19,9% pacjentów. Na ogół miały one łagodne lub umiarkowane nasilenie (ciężkie zawroty głowy stanowiły 1,2%) i ustępowały samoistnie, przy czym mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 0,7 godziny, a mediana czasu trwania wynosiła 2 godziny. U pacjentów zgłaszających zawroty głowy nie odnotowano żadnych wypadków ani urazów. Częstość zgłaszania przez pacjentów zawrotów głowy i innych częstych zdarzeń niepożądanych zazwyczaj zmniejsza się po przyjęciu kolejnych dawek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia związane z przedawkowaniem lasmidytanu w badaniach klinicznych są ograniczone. W przypadkach zgłoszonych jako przedawkowanie zdarzenia niepożądane były podobne do obserwowanych po przyjęciu mniejszych dawek i należały do nich: zawroty głowy, senność, zmęczenie, parestezje i niedoczulica. Nie stwierdzono zwiększenia nasilenia działań niepożądanych ani częstości występowania. Jednak ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych po przedawkowaniu, zaleca się obserwację pacjentów pod kątem przedmiotowych lub podmiotowych objawów działań niepożądanych i wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego. Nie jest znana odtrutka w razie przedawkowania lasmidytanu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, leki przeciwmigrenowe, kod ATC: N02CC08

Mechanizm działania

Lasmidytan jest agonistą receptora 5-hydroksytryptaminy 1F (5-HT_{1F}) o wysokim powinowactwie, który przenika do ośrodkowego układu nerwowego. Dokładny mechanizm działania nie jest znany, aczkolwiek działanie lecznicze lasmidytanu w migrenowych bólach głowy prawdopodobnie polega na agonistycznym wpływie na receptor 5-HT_{1F}, zmniejszeniu uwalniania neuropeptydu oraz hamowaniu szlaków bólowych, w tym nerwu trójdzielnego.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* dotyczących wiązania z receptorami, lasmidytan wykazywał ponad 440-krotnie większą selektywność wobec receptora 5-HT_{1F} niż wobec receptorów 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}. Lasmidytan nie powoduje *ex-vivo* skurczu ludzkich tętnic wieńcowych, ludzkich tętnic piersiowych wewnętrznych ani ludzkich tętnic oponowych środkowych, prawdopodobnie ze względu na jego małe powinowactwo do receptora 5-HT_{1B} odpowiedzialnego za czynność naczynioskurczową.

Elektrofizjologia mięśnia sercowego

W szczegółowym badaniu odstępu QT, stosowanie lasmidytanu w porównaniu z placebo wiązało się ze zmniejszeniem częstości akcji serca o 6 uderzeń na minutę, a podanie supratherapeutycznej dawki 400 mg wskazywało na wydłużenie skorygowanego odstępu QTc u kobiet. Analizy podgrup wskazywały na różnice związane z płcią, ponieważ bardziej wyraźne wydłużenie skorygowanego odstępu QT zaobserwowano w podgrupie kobiet. Maksymalna zalecana dawka wynosi 200 mg, dlatego nie należy się spodziewać klinicznie istotnego efektu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lasmidytanu oceniano w trzech randomizowanych, kontrolowanych placebo, podwójnie zaślepionych badaniach fazy III z udziałem dorosłych pacjentów (N = 5910). W tych badaniach wzięli udział pacjenci w wieku 18 lat i starsi, u których występowały 3 – 8 napady migrenowych bólów głowy w miesiącu, a migrena powodowała co najmniej umiarkowane zaburzenie sprawności (wynik oceny w skali Migraine Disability Assessment, MIDAS ≥ 11).

Badania dotyczące pojedynczego napadu migreny

Grupa pacjentów włączonych do badań dotyczących pojedynczego napadu migreny (SAMURAI i SPARTAN) składała się w większości z kobiet (84%) w wieku średnio 42,3 roku. U pacjentów występowało przeciętnie 5,2 napadów migreny miesięcznie w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania, a średni całkowity wynik w skali MIDAS wynosił 31,7 punktu. Z badania SAMURAI, ale nie z badania SPARTAN, wykluczono pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową serca, istotnymi klinicznie zaburzeniami rytmu serca lub z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. U 78,3% pacjentów, oprócz migreny, występował ≥ 1 czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym wiek >40 lat (54,2%), małe stężenie frakcji HDL cholesterolu (31,1%), wysokie ciśnienie krwi lub nadciśnienie tętnicze (21,3%), aktualne palenie tytoniu (14,3%), duże stężenie cholesterolu całkowitego (10,9%) oraz cukrzyca w wywiadzie (5,9%). 21,7% pacjentów przepisano produkty lecznicze stosowane w profilaktyce migrenowych bólów głowy, a 37% pacjentów przyjmowało tryptany w okresie 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania. Najbardziej dokuczliwym objawem (ang. *most bothersome symptom*, MBS) był światłowstręt (50,3%), a po nim nudności (22,2%) i fonofobia (20,6%). W tych badaniach dozwolone było podanie drugiej dawki badanego leku lub innego produktu leczniczego 2 godziny do 24 godzin po podaniu pierwszej dawki w razie uporczywych lub nawracających migrenowych bólów głowy.

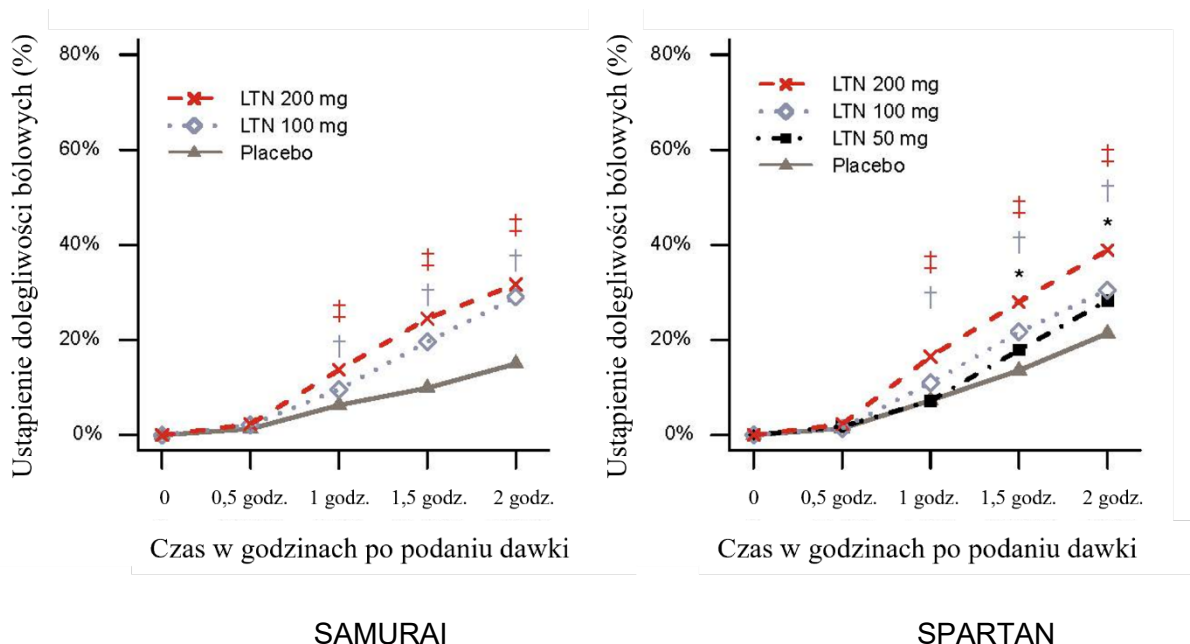
W obydwu badaniach pierwszorzędowym i najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym były: odsetek pacjentów bez dolegliwości bólowych oraz odsetek pacjentów bez MBS w porównaniu z placebo 2 godziny po podaniu leków.

W obydwu badaniach spełniono kryteria pierwszorzędowego i najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego. Wykazano, że wszystkie dawki lasmidytanu powodują statystycznie istotną i znaczącą klinicznie poprawę odsetka pacjentów osiągających ustąpienie dolegliwości bólowych, ustąpienie MBS oraz złagodzenie bólu (zdefiniowane jako zmniejszenie nasilenia bólu z umiarkowanego lub silnego w punkcie wyjścia do bólu łagodnego lub niewystępującego lub z bólu łagodnego do niewystępującego) 2 godziny po podaniu leku (patrz tabela 2). Czas do ustąpienia bólu pokazano na rycinie 1; początek złagodzenia dolegliwości bólowych przebiegał według tego samego schematu co ustąpienie bólu po podaniu 50 mg i 100 mg lasmidytanu, przy czym dodatkowo dla dawki 200 mg obserwowano wcześniejsze rozdzielenie z krzywą dla placebo w punkcie czasowym wypadającym 30 minut po podaniu leku (17,7% w przypadku dawki 200 mg w porównaniu z 11,6% w przypadku placebo, $p = 0,004$ w badaniu SAMURAI; 18,6% w przypadku dawki 200 mg w porównaniu z 14,7% w przypadku placebo, $p = 0,014$ w badaniu SPARTAN).

Tabela 2. SAMURAI i SPARTAN: podsumowanie danych dotyczących skuteczności

	SAMURAI			SPARTAN			
	lasmidytan		Placebo	lasmidytan			Placebo
	100 mg	200 mg		50 mg	100 mg	200 mg	
Brak dolegliwości bólowych po 2 godzinach							
N	503	518	524	556	532	528	540
Osoby odpowiadające na leczenie (%)	28,2	32,2	15,3	28,6	31,4	38,8	21,3
Wartość p	< 0,001	< 0,001		0,006	< 0,001	< 0,001	
Brak MBS po 2 godzinach							
N	469	481	488	512	500	483	514
Osoby odpowiadające na leczenie (%)	40,9	40,7	29,5	40,8	44,2	48,7	33,5
Wartość p	< 0,001	< 0,001		0,018	< 0,001	< 0,001	
Złagodzenie bólu po 2 godzinach							
N	562	555	554	598	571	565	576
Osoby odpowiadające na leczenie (%)	54,1	54,6	39,2	55,5	59,7	60,7	44,9
Wartość p	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Rycina 1. Odsetek pacjentów, u których uzyskano ustąpienie migrenowego bólu głowy w ciągu 2 godzin, w badaniu SAMURAI i SPARTAN.



‡ Istotność statystyczna dla LTN 200 mg w porównaniu z placebo;

† Istotność statystyczna dla LTN 100 mg w porównaniu z placebo;

* Istotność statystyczna dla LTN 50 mg w porównaniu z placebo

Skróty: LTN = lasmidytan

Badanie dotyczące utrzymywania się efektu terapeutycznego

W badaniu dotyczącym oceny utrzymywania się efektu, pacjenci otrzymywali lasmidytan w dawce 100 mg, 200 mg lub lek kontrolny w leczeniu 4 napadów migrenowych bólów głowy (CENTURION). W grupie kontrolnej pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę 50 mg lasmidytanu w leczeniu trzeciego lub czwartego napadu oraz placebo w przypadku pozostałych napadów. Grupa pacjentów włączonych do badania składała się w większości z kobiet (84%) ze średnią wieku 41,4 roku. U pacjentów występowało średnio 4,9 napadów migreny miesięcznie w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania, a średni całkowity wynik w skali MIDAS wynosił 31,9 punktu. Z badania nie wykluczono pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, a u 58,5% pacjentów, oprócz migreny, występował ≥ 1 czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym wiek >40 lat (52,8%), duże stężenie cholesterolu całkowitego (10,8%), wysokie ciśnienie krwi lub nadciśnienie tętnicze (16,9%) oraz cukrzyca w wywiadzie (3,1%). 28,8% pacjentów przepisano aktualnie produkty lecznicze stosowane w profilaktyce migrenowych bólów głowy, a 65,0% pacjentów przyjmowało wcześniej tryptany. Najbardziej dokuczliwym objawem (MBS) był światłowstręt (39,7%), a po nim nudności (31,9%) i fonofobia (19,3%).

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów, u których 2 godziny po podaniu leku stwierdzono brak dolegliwości bólowych w pierwszym napadzie oraz odsetek pacjentów, u których stwierdzono brak dolegliwości bólowych w przypadku co najmniej 2 z 3 napadów, w porównaniu z placebo.

W tym badaniu spełniono kryteria pierwszorzędowych i wszystkich najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych. Wykazano, że stosowanie obu dawek lasmidytanu 100 mg i 200 mg powoduje statystycznie istotne i znaczące klinicznie zwiększenie odsetka pacjentów, u których ustąpiły dolegliwości bólowe, ustąpiły MBS oraz osiągnięto złagodzenie bólu (zmniejszenie nasilenia bólu z umiarkowanego lub silnego w punkcie wyjścia do bólu łagodnego lub niewystępującego, lub z bólu łagodnego do niewystępującego) 2 godziny po podaniu, a także utrzymujący się brak dolegliwości bólowych po upływie 24 godzin (patrz tabela 3). Czas do ustąpienia bólu pokazano na rycinie 2. Łagodzenie dolegliwości bólowych i ustępowanie bólu przebiegało według tego samego schematu dla

dawek 50 mg i 100 mg i zachodziło wcześniej, bo w czasie 30 min, po podaniu dawki 200 mg (22,4% w przypadku dawki 200 mg w porównaniu z 14,0% w przypadku placebo, $p = 0,001$).

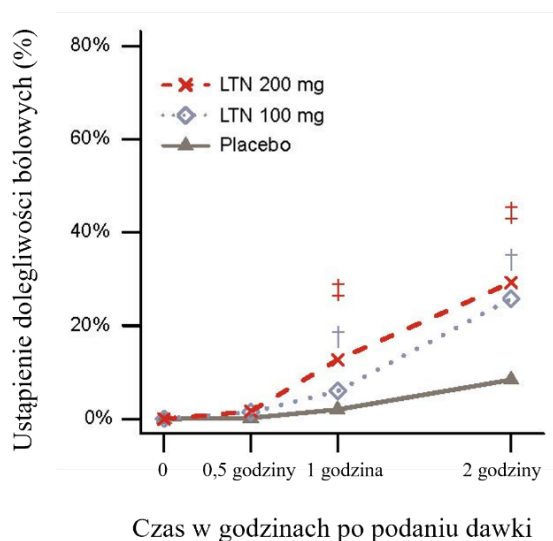
W przypadku obydwu dawek wykazano utrzymywanie się efektu oraz statystycznie istotne i znaczące klinicznie zwiększenie odsetka pacjentów, u których ustąpiły dolegliwości bólowe oraz osiągnięto złagodzenie bólu podczas co najmniej 2 z 3 napadów (patrz tabela 3).

Tabela 3. CENTURION: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności

	lasmidytan		
	100 mg	200 mg	Placebo
Punkty końcowe dotyczące pojedynczego napadu (ITT)	N=419	N=434	N=443
Brak dolegliwości bólowych 2 godziny po podaniu dawki podczas pierwszego napadu			
Osoby odpowiadające na leczenie (%)	25,8	29,3	8,4
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001	<0,001	
Złagodzenie bólu 2 godziny po podaniu dawki podczas pierwszego napadu			
Osoby odpowiadające na leczenie (%)	65,4	65,2	41,3
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001	<0,001	
Utrzymujący się brak dolegliwości bólowych do 24 godzin po podaniu dawki podczas pierwszego napadu			
Osoby odpowiadające na leczenie (%)	13,6	17,3	4,3
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001	<0,001	
Brak MBS 2 godziny po podaniu leku podczas pierwszego napadu	N = 376	N = 395	N = 396
Osoby odpowiadające na leczenie (%)	40,4	39,0	28,0
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001	0,001	
Punkty końcowe dotyczące utrzymywania się efektu (ITT)			
Brak dolegliwości bólowych 2 godziny po podaniu dawki podczas co najmniej 2 z 3 napadów	N = 340	N = 336	N = 373
Osoby odpowiadające na leczenie (%)	14,4	24,4	4,3
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001	<0,001	
Złagodzenie bólu 2 godziny po podaniu dawki podczas co najmniej 2 z 3 napadów	N = 332	N = 333	N = 320
Osoby odpowiadające na leczenie (%)	62,3	66,7	36,9
Wartość p w porównaniu z placebo	<0,001	<0,001	

Skróty: ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. *intent to treat*)

Rycina 2. Odsetek pacjentów, u których uzyskano ustąpienie migrenowego bólu głowy w ciągu 2 godzin, w badaniu CENTURION.



‡ Istotność statystyczna dla LTN 200 mg w porównaniu z placebo;

† Istotność statystyczna dla LTN 100 mg w porównaniu z placebo;

Skróty: LTN = lasmidytan

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego RAYVOW w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu migrenowego bólu głowy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lasmidytan jest szybko wchłaniany, przy czym mediana t_{max} wynosi 1,8 godziny. U pacjentów z migrenowymi bólami głowy nie stwierdzono różnicy farmakokinetyki lasmidytanu w czasie napadu migreny i w okresie między napadami. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej przewiduje się, że w przedziale dawek klinicznych od 50 do 200 mg całkowita dostępność biologiczna wyniesie od 50% do 58%. Jednoczesne podawanie lasmidytanu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu powodowało zwiększenie średnich wartości C_{max} i AUC lasmidytanu odpowiednio o 22% i 19% oraz opóźnienie mediany t_{max} o 1 godzinę. Przewiduje się, że różnica w ekspozycji nie będzie znacząca klinicznie. W badaniach skuteczności klinicznej lasmidytan podawany był w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Stopień wiązania lasmidytanu z białkami osocza ludzkiego wynosi od około 55% do 60% i jest niezależny od stężenia w osoczu w przedziale od 15 do 500 ng/ml. Szacunkowa średnia objętość dystrybucji wynosiła 304 l.

Metabolizm

Lasmiditan podlega metabolizmowi wątrobowemu i pozawątrobowemu i jest metabolizowany głównie przez enzymy nienależące do układu CYP, przy czym podstawowym szlakiem przemian jest redukcja ketonów do S-M8. W metabolizmie lasmidytanu nie biorą udziału następujące enzymy: MAO-A, MAO-B, monooksygenaza flawinowa 3, reduktaza CYP450, oksydaza ksantynowa, dehydrogenaza alkoholowa, dehydrogenaza aldehydowa i aldo-keto reduktazy.

Lasmidytan jest także utleniany na poziomie pierścienia piperydynowego do M7. W porównaniu do lasmidytanu, jego metabolity są farmakologicznie nieaktywne. Lasmidytan jest substratem P-gp w warunkach *in vitro*.

Lasmidytan i jego główne metabolity są *in vitro* induktorami enzymów CYP. Lasmidytan hamuje CYP2D6 *in vitro*. Lasmidytan i jego główny metabolit nie są inhibitorami MAO-A. Lasmidytan hamuje *in vitro* transportery P-gp, BCRP oraz OCT1 typu pompy wypływowej (ang. efflux). Lasmidytan hamuje *in vitro* transportery wychwyty nerkowego OCT2, MATE1 i MATE2-K.

Kliniczne badanie interakcji z innymi lekami wskazuje, że lasmidytan jest słabym inhibitorem P-gp (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Lasmidytan był eliminowany ze średnią geometryczną wartości $t_{1/2}$ wynoszącą około 5,7 godziny. Nie obserwowano akumulacji lasmidytanu w przypadku codziennego podawania. Szacunkowy średni całkowity klirens ustrojowy wynosił 66,2 l/h. Farmakokinetyka lasmidytanu jest zasadniczo liniowa w przedziale dawek klinicznych od 50 do 200 mg. Lasmidytan jest usuwany przede wszystkim w drodze przemian metabolicznych. Wydalanie przez nerki jest drugorzędną drogą klirensu lasmidytanu, a około 3% podanej dawki lasmidytanu odzyskiwana jest w moczu w postaci niezmienionej. Metabolit S-M8 stanowi około 66% podanej dawki w moczu, przy czym większość odzyskiwana jest w ciągu 48 godzin po podaniu.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, rasa, grupa etniczna i masa ciała

Wiek, płeć, rasa, przynależność do grupy etnicznej i masa ciała nie miały istotnego wpływu na ekspozycję w analizie farmakokinetyki populacyjnej lasmidytanu. W badaniu płeć miała wpływ na farmakokinetykę lasmidytanu, przy czym większe wartości C_{max} (~20 - 30%) i AUC (~30%) stwierdzono u kobiet niż u mężczyzn, niezależnie od tego czy lasmidytan podawany był na czczo, czy po posiłku. Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wiek, płeć, rasę, przynależność do grupy etnicznej ani masę ciała.

Zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że po podaniu lasmidytanu osobom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) ekspozycja była o 18% większa [$AUC(0-\infty)$], a wartość C_{max} , o 13% większa niż u osób z prawidłową czynnością nerek. Przewiduje się, że ta różnica w ekspozycji nie będzie znacząca klinicznie. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasy A i B wg klasyfikacji Child-Pugh) ekspozycja na lasmidytan była odpowiednio o 11% i 35% większa [$AUC(0-\infty)$] niż u osób z prawidłową czynnością wątroby. Wartość C_{max} była większa odpowiednio o 19% i 33% u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Przewiduje się, że ta różnica w ekspozycji nie będzie znacząca klinicznie. Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania lasmidytanu u osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i dlatego nie jest zalecane stosowanie produktu w tej grupie pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość oceniano w dwuletnim badaniu na szczurach i sześciomiesięcznym badaniu na transgenicznym myszach. U szczurów, u męskich osobników obserwowano zwiększenie liczby zgonów związanych z guzem przysadki. Znaczenie tych obserwacji w odniesieniu do ryzyka dla ludzi nie jest znane. Nie zaobserwowano dowodów na działanie rakotwórcze u myszy.

Lasmidytan nie działał genotoksycznie, jak wykazały wyniki testu Amesa w komórkach bakteryjnych, badania aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego oraz testy mikrojądrowe u myszy.

Szkodliwy wpływ na rozród i rozwój

W badaniach u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność osobników płci męskiej ani żeńskiej.

W badaniach wpływu na rozwój zarodka i płodu u szczurów i królików obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów oraz zmiany dotyczące szkieletu kostnego; u królików stwierdzono nieznaczne zwiększenie odsetka strat po zagnieżdżeniu w macicy (śmiertelność zarodków i płodów), a częstość występowania wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego była niewielka. Ekspozycja w przypadku podawania dawek, które nie wywoływały zauważalnych efektów, wynoszących 175 mg/kg mc. na dobę (u szczurów) i 75 mg/kg mc. na dobę (u królików) była odpowiednio około 37- i 1,5-krotnie większa niż u ludzi po podaniu dawki 200 mg.

W badaniu wpływu na okres przed- i poporodowy u szczurów odnotowano wydłużenie czasu trwania ciąży i porodu oraz zwiększenie liczby martwo urodzonych młodych i częstości zgonów po urodzeniu w przypadku podawania największej badanej dawki wynoszącej 225 mg/kg mc. na dobę. Przy tak dużej ekspozycji zmniejszenie średniej masy ciała młodych F1 obserwowane w fazie przed odsadzeniem u obydwu płci utrzymywało się przez całą fazę dojrzewania F1 bez powrotu do normy. Według danych szacunkowych ekspozycja w przypadku podawania dawki niewywołującej zauważalnych efektów, wynoszącej 150 mg/kg mc. na dobę była >19 krotnie większa niż u ludzi po podaniu dawki 200 mg.

Wszystkie działania występowały przy narażeniu szkodliwym dla matki, które przekraczało narażenie występujące u ludzi po podaniu dawki klinicznej wynoszącej 200 mg.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że lasmidytan i (lub) jego metabolity były wydzielane do mleka samic szczurów w okresie laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Skrobia żelowana
Sodu stearylofumaran

Otoczka tabletki (50 mg i 200 mg)

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek czarny (E 172)

Otoczka tabletki (100 mg)

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCTFE/PVC zamknięte folią aluminiową, z perforacją oddzielającą pojedyncze dawki, zawierające 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 i 16 x 1 tabletki powlekane.
Blistry PVC zamknięte folią aluminiową, z perforacją oddzielającą pojedyncze dawki, zawierające 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 i 16 x 1 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

RAYVOW 50 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 sierpnia 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>