

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

RAYVOW 50 mg comprimidos revestidos por película
RAYVOW 100 mg comprimidos revestidos por película
RAYVOW 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RAYVOW 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de lasmiditan (sob a forma de succinato).

RAYVOW 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lasmiditan (sob a forma de succinato).

RAYVOW 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lasmiditan (sob a forma de succinato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

RAYVOW 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido cinzento-claro, oval, com 8,9 x 4,9 mm, gravado com “4312” num dos lados e “L-50” no outro.

RAYVOW 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido lilás, oval, com 11,2 x 6,15 mm, gravado com “4491” num dos lados e “L-100” no outro.

RAYVOW 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido cinzento, oval, com 14,1 x 7,75 mm, gravado com “4736” num dos lados e “L-200” no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

RAYVOW é indicado para o tratamento agudo da fase de cefaleia nas crises de enxaqueca, com ou sem aura, em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Em geral, a dose inicial recomendada em adultos é de 100 mg de lasmiditan para o tratamento agudo das crises de enxaqueca. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 200 mg para uma maior eficácia ou pode ser diminuída para 50 mg para uma maior tolerabilidade.

Se a cefaleia na enxaqueca reaparecer dentro de 24 horas após uma resposta inicial ao tratamento com 50 mg ou 100 mg de lasmiditan, poderá ser tomada uma segunda dose com a mesma dosagem inicial. A segunda dose não deve ser administrada nas 2 horas seguintes à dose inicial.

Não deve ser excedida a dose de 200 mg em 24 horas.

Se um doente não responder à primeira dose, é improvável que uma segunda dose seja benéfica na mesma crise.

Lasmiditan pode ser administrado com ou sem alimentos.

Idosos (> 65 anos)

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. A utilização de lasmiditan não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático grave, pelo que a sua utilização não é recomendada nesta população (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de lasmiditan em crianças e adolescentes com idade entre 6 e <18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Não existe utilização relevante de lasmiditan em crianças com menos de 6 anos de idade para o tratamento da enxaqueca.

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos no sistema nervoso central (SNC) e alterações na capacidade de conduzir

Lasmiditan está associado a reações adversas no SNC. Num estudo de simulação de condução com indivíduos saudáveis, lasmiditan afetou significativamente a capacidade de conduzir (ver secção 4.7). Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir e a não participar noutras atividades que exijam atenção redobrada durante pelo menos 8 horas após a administração de cada dose de lasmiditan, mesmo que se sintam suficientemente bem para o fazer. Os doentes que não possam seguir esta recomendação não devem tomar lasmiditan.

Síndrome serotoninérgica

Foi notificada síndrome serotoninérgica que pode ocorrer com lasmiditan ou quando este é administrado com outros medicamentos serotoninérgicos [por exemplo, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs), antidepressivos tricíclicos (ADTs) e inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs)]. A experiência clínica na utilização de lasmiditan e triptanos em proximidade temporal é limitada. Os riscos de desenvolver síndrome serotoninérgica podem ser aditivos. Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações do estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonómica (por exemplo, taquicardia, pressão sanguínea instável, hipertermia), sinais neuromusculares (por exemplo, hiperreflexia, falta de coordenação) e/ou sinais e sintomas gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia). Estas reações podem ser graves. O início dos sintomas ocorre geralmente ao fim de alguns minutos a horas após a administração de uma nova dose ou de uma dose superior de um medicamento serotoninérgico. Se clinicamente for necessário o tratamento concomitante com outros medicamentos serotoninérgicos, recomenda-se uma observação adequada do doente, em especial durante o início do tratamento e os aumentos de dose. O tratamento com lasmiditan deve ser descontinuado, se se suspeitar da ocorrência de síndrome serotoninérgica.

Depressores do SNC

Devido ao potencial de lasmiditan para causar sedação, bem como outras reações adversas cognitivas e/ou neuropsiquiátricas, lasmiditan deve ser utilizado com precaução, se usado em combinação com álcool ou outros depressores do SNC.

Utilização indevida de medicamentos ou potencial de abuso

Num estudo de potencial de abuso em seres humanos com consumidores de drogas para fins recreativos, doses únicas de 100 ou 200 mg de lasmiditan foram associadas a uma maior adição do que o placebo. Num outro estudo, não se verificou evidência de abstinência física em indivíduos saudáveis na sequência da cessação abrupta após 7 dias de administração.

Os doentes devem ser avaliados relativamente ao risco de abuso de drogas e observados para identificação de sinais de utilização indevida ou abuso de lasmiditan.

Cefaleia por uso excessivo de medicamentos

O uso excessivo de qualquer tipo de medicamentos para as cefaleias pode agravá-las. Se se verificar ou suspeitar desta situação, deve obter-se aconselhamento médico, e o tratamento deve ser descontinuado. Deve suspeitar-se do diagnóstico de cefaleia por uso excessivo de medicamentos em doentes com cefaleias frequentes ou diárias apesar de (ou devido a) utilizarem regularmente medicamentos para as cefaleias.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos que reduzem a frequência cardíaca

Lasmiditan foi associado a uma diminuição da frequência cardíaca (FC). A administração concomitante de propranolol e lasmiditan diminuiu a FC numa média máxima de 19,3 batimentos por minuto (bpm), ou seja, uma redução adicional de 5,1 bpm em comparação com propranolol isoladamente. Este facto deve ser tido em consideração em doentes nos quais uma diminuição desta magnitude da FC possa constituir um problema, incluindo doentes que tomam medicamentos que diminuam a frequência cardíaca.

Medicamentos serotoninérgicos

A administração concomitante de lasmiditan e medicamentos que aumentam os níveis de serotonina (como, por exemplo, ISRSs, IRSNs, ADTs) pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica. A experiência clínica na utilização de lasmiditan e triptanos em proximidade temporal é limitada. Os riscos de desenvolver síndrome serotoninérgica podem ser aditivos. Recomenda-se precaução (ver secção 4.4).

Potencial efeito de lasmiditan sobre outros medicamentos

A administração diária de lasmiditan não alterou a farmacocinética de midazolam, cafeína ou tolbutamida, que são substratos do CYP3A, CYP1A2, e CYP2C9, respetivamente. A administração concomitante de lasmiditan e sumatriptano (substrato MAO-A e OCT1) ou propranolol (substrato CYP2D6) não resultou em alterações clinicamente significativas na exposição a estes medicamentos. Após a administração de uma dose única de lasmiditan, a depuração renal da creatinina em 24 horas diminuiu ligeiramente (11%) em comparação com o placebo, sem alterações da taxa de filtração glomerular (TFG).

Lasmiditan é um inibidor *in vitro* da P-glicoproteína (P-gp) e da proteína resistente ao cancro da mama (*breast cancer resistant protein* - BCRP). Num estudo de interação medicamentosa, lasmiditan aumentou a exposição sistémica do dabigatranco coadministrado (substrato da P-gp) em aproximadamente 25%. Assim, quando RAYVOW é administrado com substratos da P-gp que têm um índice terapêutico estreito (tais como digoxina), o aumento da exposição sistémica do medicamento coadministrado poderá ser clinicamente significativo (ver secção 5.2). No mesmo estudo, não foi observada qualquer alteração significativa na farmacocinética da rosuvastatina (substrato BCRP) quando foi coadministrada com lasmiditan.

Potencial efeito de outros medicamentos sobre lasmiditan

Não se observaram alterações da farmacocinética de lasmiditan quando administrado concomitantemente com dabigatranco etexilato, rosuvastatina, sumatriptano ou propranolol. Com base nas vias de eliminação do metabolismo, é improvável que os inibidores ou indutores CYP afetem a exposição ao lasmiditan e não se observaram alterações da farmacocinética de lasmiditan quando administrado concomitantemente com topiramato (indutor de CYP3A4 e inibidor de CYP2C19).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de lasmiditan em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Os efeitos de lasmiditan no desenvolvimento fetal humano não são conhecidos. RAYVOW não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Lasmiditan e/ou os seus metabolitos foram excretados no leite de ratos fêmeas lactantes (ver secção 5.3). Não existem dados sobre a presença de lasmiditan no leite humano, nem sobre os efeitos de lasmiditan em lactentes amamentados ou sobre os efeitos de lasmiditan na produção de leite.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação /abstenção da terapêutica com RAYVOW tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher. A exposição do recém-nascido pode ser minimizada evitando amamentar durante as 24 horas seguintes ao tratamento.

Fertilidade

Desconhece-se se lasmiditan afeta o potencial reprodutivo em seres humanos. Os estudos em animais não indicam qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de lasmiditan sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. A capacidade de conduzir foi avaliada através de simulação de condução por computador. O principal resultado foi avaliado através da diferença em relação ao placebo no Desvio-Padrão da Posição Lateral (*Standard Deviation of Lateral Position - SDLP*), uma medida de desempenho na condução. A administração de uma dose única de 50 mg, 100 mg ou 200 mg de lasmiditan comprometeu significativamente a capacidade dos indivíduos de conduzirem 90 minutos após a administração. Num outro estudo com lasmiditan 100 mg ou 200 mg, a capacidade de condução não atingiu o limiar de compromisso da condução até 8 horas ou mais, após a administração de qualquer uma das doses de RAYVOW.

Os doentes devem ser aconselhados a não participarem em atividades que exijam atenção redobrada, como operar máquinas ou conduzir, durante pelo menos 8 horas após a administração de cada dose de lasmiditan, mesmo que se sintam suficientemente bem para o fazer. Os doentes que não possam seguir esta recomendação não devem administrar lasmiditan (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência são tonturas (19,9 %), sonolência (7,8 %), fadiga (7,7 %), parestesia (6,8 %), náuseas (4,9 %), vertigens (2,6 %), hipoestesia (2,5 %) e fraqueza muscular (2,3 %). A maioria dos acontecimentos adversos demonstrou uma relação dose-resposta.

Tabela com lista de reações adversas

Na tabela abaixo, as reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos, segundo a base de dados MedDRA e por frequência. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As classes de frequência são: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$).

Tabela 1. Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Perturbações do foro psiquiátrico		Perturbações do sono	Confusão Alucinações Humor eufórico Ansiedade Agitação	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Descoordenação Parestesia Hipoestesia Sonolência	Letargia Perturbação da atenção Défice cognitivo Diminuição da função mental Tremores Perturbações do discurso	Síndrome serotoninérgica
Afeções oculares		Perturbações visuais		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens		
Cardiopatias		Palpitações		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Dispneia	
Doenças gastrointestinais		Vômitos Náuseas		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Fraqueza muscular	Espasmos musculares Desconforto nos membros	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Sensação anormal Fadiga Mal-estar	Desconforto no peito Sensação de calor ou sensação de frio	

Descrição de reações adversas selecionadas

Diminuição da frequência cardíaca

Nos estudos de farmacologia clínica, lasmiditan foi associado a diminuições da frequência cardíaca de 5 a 10 bpm em comparação com um decréscimo de 2 a 5 bpm com o placebo. A incidência de bradicardia (<50 bpm e um decréscimo ≥ 15 bpm em relação ao valor inicial) observada em indivíduos tratados com lasmiditan foi de 7 % com 50 mg, 3 % com 100 mg, 4 % com 200 mg e 1 % com o placebo.

Aumento da pressão arterial

A administração de uma dose única de lasmiditan poderá originar um aumento transitório da pressão arterial. Em voluntários saudáveis não-idosos observou-se um aumento médio da pressão arterial sistólica e diastólica em ambulatório relativamente ao valor inicial de aproximadamente 2 a 3 mm Hg uma hora após a administração de 200 mg de lasmiditan, em comparação com um aumento de cerca de

1 mm Hg com o placebo. Em voluntários saudáveis com mais de 65 anos de idade, o aumento médio da pressão arterial sistólica em ambulatório, em relação ao valor inicial, foi de 7 mm Hg uma hora após a administração de 200 mg de lasmiditan em comparação com um aumento médio de 4 mm Hg com o placebo. Ao fim de 2 horas, não se observou qualquer aumento da pressão arterial média com lasmiditan em comparação com o placebo. Os dados clínicos relativos à utilização de lasmiditan em doentes com doença cardíaca isquémica são limitados.

Hipersensibilidade

Ocorreram acontecimentos de hipersensibilidade, incluindo angioedema, erupção cutânea e reação de fotossensibilidade em doentes tratados com lasmiditan. Nos ensaios clínicos, foi notificada hipersensibilidade em 0,1 % dos doentes tratados com lasmiditan em comparação com nenhum doente do grupo do placebo; todos os acontecimentos foram de gravidade ligeira a moderada e ocorreram entre alguns minutos a um dia após a administração de lasmiditan. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave ou muito grave, uma terapêutica apropriada deve ser iniciada e a administração de lasmiditan deve ser descontinuada.

Tonturas

Nos ensaios clínicos, as tonturas foram a reação adversa mais frequente, notificada por 19,9 % dos doentes. No geral, foram de gravidade ligeira a moderada (tonturas graves 1,2 %) e autolimitadas com um tempo mediano de início de 0,7 horas e uma duração mediana de 2 horas. Não foram notificados acidentes nem ferimentos em doentes que notificaram tonturas. A frequência dos doentes que notificaram tonturas e outros acontecimentos adversos frequentes diminuiu, geralmente, com a repetição das doses.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem com lasmiditan em ensaios clínicos é limitada. Em casos notificados como sobredosagem, os acontecimentos adversos foram semelhantes aos observados com doses menores, incluindo tonturas, sonolência, fadiga, parestesia e hipoestesia, mas não foram associados a um aumento da gravidade ou da frequência. Contudo, a ocorrência de reações adversas em caso de sobredosagem é possível, e por isso recomenda-se a monitorização dos doentes para deteção dos sinais e sintomas de reações adversas e a iniciação de tratamento sintomático apropriado. Não se conhece qualquer antídoto para a sobredosagem por lasmiditan.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Analgésicos, medicamentos usados na enxaqueca, código ATC: N02CC08

Mecanismo de ação

Lasmiditan é um agonista do recetor de 5-hidroxitriptamina 1F (5-HT_{1F}) de alta afinidade e penetração central. O mecanismo de ação exato é desconhecido, no entanto, os efeitos terapêuticos de lasmiditan no tratamento da enxaqueca envolvem presumivelmente efeitos agonistas no recetor 5-HT_{1F}, uma diminuição da libertação de neuropéptidos e uma inibição das vias da dor, incluindo o nervo trigémeo.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos *in vitro* de ligação, lasmiditan demonstrou uma seletividade de > 440 vezes para o recetor de 5-HT_{1F} versus os recetores de 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}. Lasmiditan não provoca a constrição, das artérias coronárias humanas *ex vivo*, das artérias mamárias internas humanas *ex vivo*, ou das artérias meníngeas médias humanas *ex vivo*, provavelmente devido à sua baixa afinidade para o recetor vasoconstritor 5-HT_{1B}.

Eletrofisiologia cardíaca

Num estudo de QT completo, lasmiditan foi associado a uma diminuição de frequência cardíaca de 6 bpm em comparação com o placebo, e a administração de uma dose supra terapêutica de 400 mg sugeriu um prolongamento do QTc em mulheres. As análises de subgrupos sugeriram diferenças relacionadas com o género, uma vez que foi observado um prolongamento QTc mais pronunciado no subgrupo feminino. No entanto, como a dose máxima recomendada é limitada a 200 mg, nenhum efeito clinicamente relevante é expectável.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de lasmiditan foram estudadas em 3 ensaios clínicos de fase 3, aleatorizados, controlados por placebo, com dupla ocultação em doentes adultos (N = 5910). Participaram no estudo doentes com 18 ou mais anos com 3 a 8 crises de enxaqueca por mês, e enxaqueca pelo menos moderadamente incapacitante (pontuação na *Migraine Disability Assessment* (MIDAS) \geq 11).

Estudos de crise única

A população incluída nos ensaios de crise única (SAMURAI e SPARTAN) era predominantemente do sexo feminino (84 %) com uma média de idades de 42,3 anos. Os doentes tinham em média 5,2 crises de enxaqueca por mês nos 3 meses anteriores à inclusão no estudo e uma pontuação total MIDAS média de 31,7. O estudo SAMURAI, mas não o SPARTAN, excluiu doentes com doença coronária conhecida, arritmia clinicamente significativa ou hipertensão não-controlada. Do total de doentes, 78,3% apresentavam \geq 1 fator de risco cardiovascular, incluindo idade > 40 anos (54,2 %), colesterol HDL baixo (31,1 %), pressão arterial elevada/hipertensão (21,3 %), tabagismo (14,3 %), colesterol total elevado (10,9 %) e história de diabetes (5,9%), para além da enxaqueca. A 21,7 % dos doentes foram prescritos medicamentos preventivos para a enxaqueca e 37 % tinham administrado um triptano até 3 meses antes da inclusão no estudo. O sintoma mais incomodativo (MBS, *most bothersome symptom*) foi fotofobia (50,3 %), seguido pelas náuseas (22,2 %) e fonofobia (20,6 %). Nestes estudos, foi permitida uma segunda dose do fármaco em estudo ou de outro medicamento 2 a 24 horas após o tratamento inicial no caso de enxaqueca persistente ou recorrente.

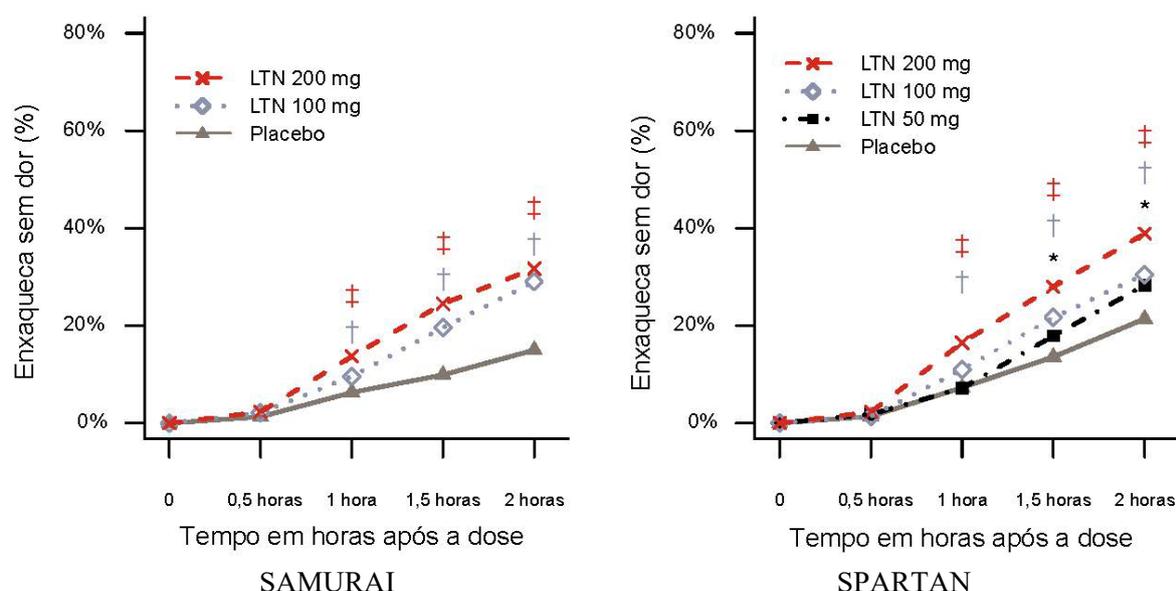
O *endpoint* primário e os principais *endpoints* secundários em ambos os estudos foram definidos como a percentagem de doentes sem dor e a percentagem de doentes sem MBS em comparação com o placebo às 2 horas após o tratamento.

Ambos os estudos atingiram o *endpoint* primário e os principais *endpoints* secundários. Todas as doses de lasmiditan demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa e clinicamente relevante na percentagem de doentes que atingiram ausência de dor, sem MBS e com alívio da dor (definido como uma redução da intensidade da dor de moderada ou grave no início para ligeira ou nenhuma, ou de ligeira para nenhuma) às 2 horas após o tratamento (ver Tabela 2). O início da ausência de dor é demonstrado na Figura 1; o início do alívio de dor seguiu a mesma tendência da ausência de dor com as doses de 50 mg e 100 mg, tendo-se observado uma separação da curva do placebo 30 minutos mais cedo com a dose de 200 mg (17,7% com 200 mg vs 11,6% com placebo, $p = 0,004$ no SAMURAI, 18,6% com 200 mg vs 14,7 % com placebo, $p = 0,014$ no SPARTAN).

Tabela 2. SAMURAI e SPARTAN: Resumo dos dados de eficácia

	SAMURAI			SPARTAN			
	lasmiditan		Placebo	lasmiditan			Placebo
	100 mg	200 mg		50 mg	100 mg	200 mg	
Sem dor às 2 horas							
N	503	518	524	556	532	528	540
Respondedores (%)	28,2	32,2	15,3	28,6	31,4	38,8	21,3
valor de p	< 0,001	< 0,001		0,006	< 0,001	< 0,001	
Sem MBS às 2 horas							
N	469	481	488	512	500	483	514
Respondedores (%)	40,9	40,7	29,5	40,8	44,2	48,7	33,5
valor de p	< 0,001	< 0,001		0,018	< 0,001	< 0,001	
Alívio da dor às 2 horas							
N	562	555	554	598	571	565	576
Respondedores (%)	54,1	54,6	39,2	55,5	59,7	60,7	44,9
valor de p	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	

Figura 1. Percentagem de doentes que atingiram ausência de dor na enxaqueca às 2 horas nos estudos SAMURAI e SPARTAN.



‡ Estatisticamente significativo para 200 mg LTN vs placebo; † Estatisticamente significativo para 100 mg LTN vs placebo; * Estatisticamente significativo para 50 mg LTN vs placebo

Abreviaturas: LTN = lasmiditan

Estudo de consistência do efeito

Num estudo que avaliou a consistência do efeito, os doentes foram tratados com lasmiditan 100 mg, 200 mg, ou controlo, em 4 crises de enxaqueca (estudo CENTURION). No grupo de controlo, os doentes receberam uma dose única de lasmiditan 50 mg para tratar a sua terceira ou quarta crise de enxaqueca e placebo nas restantes crises. A população incluída no estudo era maioritariamente do sexo feminino (84 %) com uma média de idades de 41,4 anos. Os doentes tiveram, em média, 4,9 crises de enxaqueca por mês nos 3 meses anteriores à inclusão no estudo e uma pontuação total MIDAS média de 31,9. O estudo não excluiu doentes com doenças cardiovasculares, e 58,5 % dos doentes tinham ≥ 1 fator de risco cardiovascular, incluindo idade > 40 (52,8 %), colesterol total elevado (10,8 %), pressão arterial elevada/hipertensão (16,9 %), e história de diabetes (3,1 %), para além da enxaqueca.

Foram prescritos medicamentos preventivos para a enxaqueca a 28,8 % dos doentes, e 65,0 % tinham administrado anteriormente um triptano. O MBS foi fotofobia (39,7 %), seguido por náuseas (31,9 %) e fonofobia (19,3 %).

Os *endpoints* co-primários foram a proporção de doentes sem dor 2 horas após a administração da dose na primeira crise, e os doentes sem dor em pelo menos 2 de 3 crises, em comparação com o placebo.

O estudo atingiu os *endpoints* primários e todos os *endpoints* secundários principais. Ambas as doses de lasmiditan, 100 mg e 200 mg, demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa e clinicamente relevante na percentagem de doentes que atingiram ausência de dor, com alívio da dor (uma redução da intensidade da dor de moderada ou grave no início para ligeira ou nenhuma, ou de ligeira para nenhuma), e sem MBS, às 2 horas após o tratamento, e na ausência mantida da dor após 24 horas (ver Tabela 3). O momento do início da ausência de dor é apresentado na Figura 2. O alívio da dor seguiu a mesma tendência da ausência de dor com as doses de 50 mg e 100 mg, e foi observada 30 minutos mais cedo com a dose de 200 mg (22,4 % para 200 mg vs 14,0 % para o placebo, $p = 0,001$).

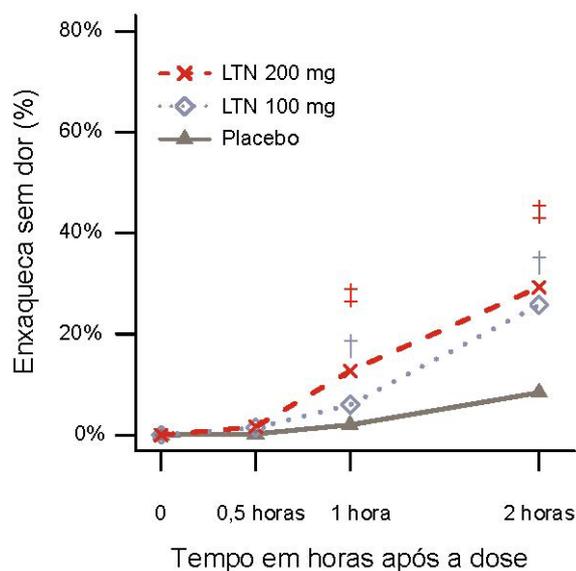
Ambas as doses demonstraram consistência do efeito com uma melhoria estatisticamente significativa e clinicamente relevante da percentagem de doentes que atingiram ausência de dor e alívio da dor em pelo menos 2 de 3 crises (ver Tabela 3).

Tabela 3. CENTURION: Resumo dos dados de eficácia

	lasmiditan		
	100 mg	200 mg	Placebo
Endpoints de crise única (ITT)	N=419	N=434	N=443
Sem dor às 2 horas após a administração durante a primeira crise			
Respondedores (%)	25,8	29,3	8,4
valor de p <i>versus</i> placebo	< 0,001	< 0,001	
Alívio da dor às 2 horas após a administração durante a primeira crise			
Respondedores (%)	65,4	65,2	41,3
valor de p <i>versus</i> placebo	< 0,001	< 0,001	
Ausência sustentada da dor até 24 horas após a administração durante a primeira crise			
Respondedores (%)	13,6	17,3	4,3
valor de p <i>versus</i> placebo	< 0,001	< 0,001	
Sem MBS às 2 horas após a administração durante a primeira crise			
	N = 376	N = 395	N = 396
Respondedores (%)	40,4	39,0	28,0
valor de p <i>versus</i> placebo	< 0,001	0,001	
Endpoints de consistência (Consistência ITT)			
Sem dor às 2 horas após a administração em, pelo menos, 2 de 3 crises			
	N = 340	N = 336	N = 373
Respondedores (%)	14,4	24,4	4,3
valor de p <i>versus</i> placebo	< 0,001	< 0,001	
Alívio da dor às 2 horas após a administração em pelo menos 2 de 3 crises			
	N = 332	N = 333	N = 320
Respondedores (%)	62,3	66,7	36,9
valor de p <i>versus</i> placebo	< 0,001	< 0,001	

Abreviaturas: ITT (*intent to treat*) = intenção de tratar

Figura 2. Percentagem de doentes que atingiram ausência de dor na enxaqueca às 2 horas no estudo CENTURION.



‡ Estatisticamente significativo para 200 mg LTN vs placebo; † Estatisticamente significativo para 100 mg LTN vs placebo

Abreviaturas: LTN = lasmiditan

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com RAYVOW em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da cefaleia na enxaqueca (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, lasmiditan é rapidamente absorvido com uma mediana de t_{max} de 1,8 horas. Em doentes com enxaqueca, a farmacocinética de lasmiditan não foi diferente durante uma crise de enxaqueca em comparação com o período interictal. Ao longo do intervalo das doses clínicas de 50 a 200 mg, prevê-se uma biodisponibilidade absoluta de 50 % a 58 % com base nos resultados da análise farmacocinética da população. A administração concomitante de lasmiditan com uma refeição rica em gordura aumentou os valores médios da C_{max} e AUC de lasmiditan em 22 % e 19 %, respetivamente, e atrasou a mediana de t_{max} em 1 hora. Não é expectável que esta diferença na exposição seja clinicamente relevante. Nos estudos de eficácia clínica, lasmiditan foi administrado independentemente da ingestão de alimentos.

Distribuição

A ligação de lasmiditan às proteínas do plasma humano é aproximadamente de 55 % a 60 % e é independente da concentração entre 15 e 500 ng/ml. O volume médio estimado da distribuição foi de 304 l.

Biotransformação

Lasmiditan sofre metabolização hepática e extra-hepática principalmente através de enzimas não-CYP, sendo a principal via a redução de cetonas para S-M8. Não estiveram envolvidas no metabolismo de

lasmiditan as seguintes enzimas: MAO-A, MAO-B, flavina-mono-oxigenase 3, CYP450 reductase, xantina oxidase, álcool desidrogenase, aldeído desidrogenase e aldo-ceto reductases.

Lasmiditan também é oxidado no anel piperidina para M7. Em relação a lasmiditan, os metabolitos são farmacologicamente inativos. Lasmiditan é um substrato da P-gp (P-glicoproteína) *in vitro*.

Lasmiditan e os seus principais metabolitos são indutores *in vitro* das enzimas CYP. Lasmiditan inibe o CYP2D6 *in vitro*. Lasmiditan e os seus principais metabolitos não são inibidores da MAO-A. Lasmiditan inibe *in vitro* os transportadores de efluxo P-gp, BCRP (*breast cancer resistance protein* - proteína de resistência do cancro da mama) e o OCT1 (*organic cationic transporter* - transportador catiónico orgânico). Lasmiditan inibe *in vitro* os transportadores renais OCT2, MATE1 e MATE2-K (*Multidrug and toxin extrusion* - extrusão de múltiplos fármacos e toxinas).

Um estudo clínico de interação medicamentosa indica que lasmiditan é um inibidor fraco da P-gp (ver secção 4.5).

Eliminação

Lasmiditan foi eliminado com uma semivida média geométrica de aproximadamente 5,7 horas. Não se observou acumulação de lasmiditan com a administração diária. A depuração corporal total média estimada foi de 66,2 l/h. Lasmiditan demonstra geralmente uma farmacocinética linear ao longo do intervalo de doses clínicas de 50 a 200 mg. Lasmiditan é eliminado principalmente através do metabolismo. A eliminação renal é uma via menor de depuração de lasmiditan, com aproximadamente 3 % da dose recuperada na urina sob a forma de lasmiditan inalterado. O metabolito S-M8 representou aproximadamente 66 % da dose na urina, ocorrendo a maioria da recuperação nas 48 horas após a administração.

Populações especiais

Idade, género, raça, etnicidade e peso corporal

A idade, o género, a raça, a etnicidade e o peso corporal não tiveram um efeito significativo na exposição de lasmiditan numa análise farmacocinética da população. Num dos estudos, o género influenciou a farmacocinética de lasmiditan com uma C_{max} (~ 20 – 30 %) e AUC (~ 30 %) mais elevadas em mulheres do que em homens, independentemente de lasmiditan ser administrado com alimentos ou em jejum. Não é necessário ajuste da dose com base na idade, género, raça, etnicidade ou peso corporal.

Compromisso renal

A administração de lasmiditan em indivíduos com compromisso renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) demonstrou uma exposição 18 % superior na AUC (0-∞) e 13 % superior na C_{max} em comparação com indivíduos com função renal normal. Não é expectável que esta diferença de exposição seja clinicamente significativa. Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave.

Compromisso hepático

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado (Classes A e B de Child-Pugh, respetivamente), a exposição a lasmiditan foi 11 % e 35 %, respetivamente, mais elevada [AUC(0-∞)] do que em indivíduos com função hepática normal. A C_{max} foi mais elevada em 19 % e 33 %, em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado, respetivamente. Não é expectável que esta diferença na exposição seja clinicamente relevante. Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. A utilização de lasmiditan não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático grave, pelo que a sua utilização não é recomendada nesta população.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A carcinogenicidade foi avaliada num estudo de dois anos em ratos e num estudo de seis meses em ratinhos transgénicos. Em ratos, foi observado um aumento nas mortes relacionadas com um tumor

hipofisário em ratos machos. A relevância destes resultados em termos de risco humano é desconhecida. Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi observada em ratinhos.

Lasmiditan não foi genotóxico com base nos resultados do ensaio de Ames em bactérias, num estudo de aberração cromossômica em células do ovário de hamster chinês e em testes de micronúcleos em ratinhos.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Em estudos com ratos, não se observaram efeitos na fertilidade masculina ou feminina.

Em estudos de desenvolvimento embrionário/fetal com ratos e coelhos, observou-se uma diminuição do peso corporal do feto e variações esqueléticas; nos coelhos, verificou-se um ligeiro aumento da perda pós-implantação (mortalidade embrionário/fetal) e ocorreram deficiências cardiovasculares fetais (malformações) com uma incidência reduzida. A exposição a doses em que não foram observados acontecimentos adversos de 175 mg/kg/dia (ratos) e 75 mg/kg/dia (coelhos) foi aproximadamente 37 e 1,5 vezes superior do que em seres humanos com 200 mg, respectivamente.

Num estudo pré e pós-natal em ratos, ocorreu gestação e partos prolongados e um número acrescido de nados-mortos, bem como um aumento de frequência de morte pós-natal com a maior dose testada, 225 mg/kg/dia. Com esta exposição elevada, o decréscimo do peso corporal médio das crias em F1 observado durante a fase pré-desmame em ambos os gêneros manteve-se durante toda a fase de maturação F1 sem recuperação. A exposição à dose em que não foram observados efeitos de 150 mg/kg/dia foi estimada ser > 19 vezes superior do que em seres humanos com a dose de 200 mg.

Todos os efeitos ocorreram com exposições maternas tóxicas que excediam a exposição humana com a dose clínica de 200 mg.

Estudos em animais demonstraram que lasmiditan e/ou os seus metabolitos eram excretados no leite de ratos fêmeas lactantes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio
Amido pré-gelatinizado
Laurilsulfato de sódio

Revestimento de película (50 mg e 200 mg):

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de ferro preto (E172)

Revestimento de película (100 mg):

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350

Talco
Óxido de ferro preto (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters perfurados para dose unitária em cloreto de policlorotrifluoroetileno/cloreto de polivinilo (PCTFE/PVC) selados com uma capa de folha de alumínio em embalagens de 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 e 16 x 1 comprimidos revestidos por película.

Blisters perfurados para dose unitária em cloreto de polivinilo (PVC) selados com uma capa de folha de alumínio em embalagens de 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 e 16 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

RAYVOW 50 mg comprimidos revestidos por película

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 comprimidos revestidos por película

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 comprimidos revestidos por película

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de agosto de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 50 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

RAYVOW 50 mg comprimidos revestidos por película
lasmiditan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de lasmiditan (sob a forma de succinato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

2 x 1 comprimidos revestidos por película
4 x 1 comprimidos revestidos por película
6 x 1 comprimidos revestidos por película
12 x 1 comprimidos revestidos por película
16 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não conduzir ou operar máquinas durante um período mínimo de 8 horas após cada dose.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1587/001 (2 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/002 (4 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/003 (6 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/004 (12 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/005 (16 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/006 (2 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)
EU/1/21/1587/007 (4 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)
EU/1/21/1587/008 (6 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)
EU/1/21/1587/009 (12 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)
EU/1/21/1587/010 (16 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

RAYVOW 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 50 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

RAYVOW 50 mg comprimidos
lasmiditan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 100 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

RAYVOW 100 mg comprimidos revestidos por película
lasmiditan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lasmiditan (sob a forma de succinato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

2 x 1 comprimidos revestidos por película
4 x 1 comprimidos revestidos por película
6 x 1 comprimidos revestidos por película
12 x 1 comprimidos revestidos por película
16 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não conduzir ou operar máquinas durante um período mínimo de 8 horas após cada dose.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1587/011 (2 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/012 (4 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/013 (6 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/014 (12 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/015 (16 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/016 (2 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)
EU/1/21/1587/017 (4 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)
EU/1/21/1587/018 (6 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)
EU/1/21/1587/019 (12 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)
EU/1/21/1587/020 (16 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

RAYVOW 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 100 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

RAYVOW 100 mg comprimidos
lasmiditan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 200 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

RAYVOW 200 mg comprimidos revestidos por película
lasmiditan

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lasmiditan (sob a forma de succinato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

2 x 1 comprimidos revestidos por película
4 x 1 comprimidos revestidos por película
6 x 1 comprimidos revestidos por película
12 x 1 comprimidos revestidos por película
16 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não conduzir ou operar máquinas durante um período mínimo de 8 horas após cada dose.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1587/021 (2 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/022 (4 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/023 (6 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/024 (12 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/025 (16 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PCTFE/PVC/alu)
EU/1/21/1587/026 (2 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)
EU/1/21/1587/027 (4 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)
EU/1/21/1587/028 (6 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)
EU/1/21/1587/029 (12 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)
EU/1/21/1587/030 (16 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/alu)

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

RAYVOW 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 200 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

RAYVOW 200 mg comprimidos
lasmiditan

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

RAYVOW 50 mg comprimidos revestidos por película
RAYVOW 100 mg comprimidos revestidos por película
RAYVOW 200 mg comprimidos revestidos por película
lasmiditan

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale como o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é RAYVOW e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar RAYVOW
3. Como tomar RAYVOW
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar RAYVOW
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é RAYVOW e para que é utilizado

RAYVOW contém a substância ativa lasmiditan, que é utilizado para o tratamento da fase de dor de cabeça nas crises de enxaqueca com ou sem aura, em adultos.

RAYVOW ajuda a reduzir ou a terminar a dor e outros sintomas associados à cefaleia na enxaqueca. O alívio da dor pode ser sentido logo ao fim de 30 minutos após a administração de RAYVOW.

2. O que precisa de saber antes de tomar RAYVOW

Não tome RAYVOW

- Se tem alergia ao lasmiditan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Não participe em atividades que necessitem da sua atenção total como conduzir ou operar máquinas, durante as 8 horas após a toma de cada dose de RAYVOW, mesmo que se sinta suficientemente bem para o fazer, porque pode afetar a sua capacidade de conduzir ou operar máquinas em segurança. Se não puder fazê-lo, não deve tomar RAYVOW.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar RAYVOW se:

- estiver a tomar medicamentos que aumentem os níveis de serotonina (ver “Outros medicamentos e RAYVOW”). Estes medicamentos aumentam o risco de efeitos indesejáveis, como, por exemplo, síndrome serotoninérgica (uma reação rara que pode causar alterações

mentais, como ver coisas que não existem (alucinações), agitação ou coma; aceleração da frequência cardíaca; alterações da pressão arterial; temperatura corporal elevada; rigidez muscular; dificuldade em caminhar; náuseas, vômitos ou diarreia).

- estiver a tomar outros medicamentos ou substâncias que provoquem sonolência, como indutores do sono, medicamentos para doenças psiquiátricas ou álcool
- tiver tido dependência de medicamentos sujeitos a receita médica, álcool ou outras drogas.

Se utilizar repetidamente quaisquer medicamentos para o tratamento da enxaqueca durante vários dias ou semanas, isso pode causar dores de cabeça diárias a longo prazo. Fale com o seu médico caso experiencie isto pois poderá ter de parar o tratamento durante algum tempo.

Crianças e adolescentes

RAYVOW não deve ser administrado a doentes com menos de 18 anos, porque não existem informações suficientes sobre a utilização neste grupo etário.

Outros medicamentos e RAYVOW

Informe com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe sobretudo o seu médico ou farmacêutico antes de tomar RAYVOW, se estiver a tomar:

- medicamentos que diminuem a frequência cardíaca, como por exemplo propranolol
- medicamentos que aumentam os níveis de serotonina (incluindo ISRSs, IRSNs, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamina oxidase [IMAOs], ou triptanos)
- digoxina (utilizada para tratar doenças do coração).

RAYVOW com álcool

Recomenda-se precaução se ingerir álcool enquanto estiver a tomar RAYVOW.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Desconhece-se se RAYVOW pode prejudicar o bebé antes de nascer.

RAYVOW não é recomendado durante a gravidez.

Se estiver a amamentar, aconselhe-se com o seu médico antes de tomar este medicamento. Desconhece-se se lasmiditan passa para o leite materno. Recomenda-se que evite amamentar durante 24 horas após o tratamento para minimizar a quantidade de lasmiditan que passa para o seu bebé.

Desconhece-se se RAYVOW afeta a fertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

RAYVOW afeta a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não participe em atividades que necessitem da sua atenção total, como conduzir ou operar máquinas, durante pelo menos 8 horas após a administração de cada dose de lasmiditan, mesmo que se sinta suficientemente bem para o fazer. Se não puder fazê-lo, não deve tomar RAYVOW.

RAYVOW contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar RAYVOW

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose inicial recomendada é de 100 mg de lasmiditan. O seu médico decidirá qual a dose de lasmiditan apropriada para si.

- Se não ficar sem dores depois do primeiro comprimido, não tome um segundo comprimido para a mesma crise de enxaqueca pois é pouco provável que seja eficaz.
- Se depois de um primeiro comprimido de 50 mg ou 100 mg, a sua enxaqueca tiver passado completamente e depois regressar, poderá tomar um segundo comprimido com a mesma dose não antes de 2 horas após a primeira dose.
- Não deve tomar mais do que 200 mg em 24 horas.
- Se a dose de 100 mg não aliviar a sua enxaqueca ou se causar efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, que lhe poderá recomendar uma dose mais elevada (200 mg) ou mais baixa (50 mg).

Utilização em crianças e adolescentes e em doentes com compromisso do fígado

RAYVOW não é recomendado em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade), nem em doentes com problemas de fígado graves.

Via de administração

RAYVOW destina-se à via oral. Deverá engolir o seu comprimido com água durante a fase da dor de cabeça da crise de enxaqueca. Pode tomar o comprimido com ou sem alimentos.

Se tomar mais RAYVOW do que deveria

Se tomar mais RAYVOW do que deveria, consulte imediatamente o seu médico. Poderá ter alguns dos efeitos indesejáveis descritos na secção 4.

Caso se tenha esquecido de tomar RAYVOW

RAYVOW está indicado para o tratamento agudo das cefaleias na enxaqueca e só deve ser tomado quando necessário.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Avise o seu médico imediatamente, se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves depois de tomar este medicamento:

- reações alérgicas, incluindo erupção na pele e inchaço das pálpebras, face ou lábios (pouco frequente)
- sinais e sintomas da síndrome serotoninérgica, uma reação rara que poderá causar alterações mentais, como ver coisas que não existem (alucinações), agitação ou coma; aceleração da frequência cardíaca; alterações da pressão arterial; temperatura corporal elevada; rigidez muscular; dificuldade em caminhar, sinais gastrointestinais tais como náuseas, vômitos ou diarreia.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Tonturas

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Sentir sonolência
- Sentir cansaço
- Sentir picadas ou formigueiro na pele
- Sentir-se enjoado
- Dormência
- Sensação de desconforto geral
- Sentir vertigens e perda de equilíbrio
- Fraqueza muscular

- Dificuldade em controlar o movimento como, por exemplo, falta de coordenação
- Sensação anormal
- Vômitos
- Má qualidade do sono
- Sentir o coração a bater no peito como, por exemplo, palpitações
- Problemas de visão como, por exemplo, visão turva

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Sensação de agitação ou incapacidade de estar sentado ou parado
- Tremor ou sentir tremores
- Sentir-se ansioso
- Sentir-se quente ou frio
- Cãibras musculares
- Sentir-se lento
- Desconforto nos braços ou nas pernas
- Dificuldades de concentração
- Alterações de pensamento, como perda de memória ou confusão
- Sensação de a cabeça não estar a funcionar corretamente
- Perturbações do discurso como, por exemplo, fala arrastada
- Sentir-se confuso
- Desconforto no peito
- Humor extremamente feliz ou excitado
- Ver ou ouvir coisas que não existem
- Falta de ar ou dificuldade em respirar

Lasmiditan foi associado a uma diminuição da frequência cardíaca (em média 5 a 10 batimentos por minuto) e a um pequeno aumento da pressão arterial nas horas que se seguem à administração.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar RAYVOW

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de RAYVOW

- A substância **ativa** é lasmiditan.
 - o RAYVOW 50 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de lasmiditan (sob a forma de succinato).

- RAYVOW 100 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lasmiditan (sob a forma de succinato).
- RAYVOW 200 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lasmiditan (sob a forma de succinato).
- Os **outros** componentes são: croscarmelose sódica; estearato de magnésio; celulose microcristalina; laurilsulfato de sódio; amido pré-gelatinizado
 - Para a mistura de cor cinzenta dos comprimidos de 50 mg e 200 mg: álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco, óxido de ferro preto (E172)
 - Para a mistura lilás dos comprimidos de 100 mg: álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco, óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro vermelho (E172)

Qual o aspeto de RAYVOW e conteúdo da embalagem

RAYVOW está disponível em 3 dosagens: 50 mg, 100 mg e 200 mg

- Os comprimidos revestidos por película de 50 mg são de cor cinzenta-clara, ovais, com “4312” gravado numa das faces e “L-50” na outra.
- Os comprimidos revestidos por película de 100 mg são de cor lilás, ovais, com “4491” gravado numa das faces e “L-100” na outra.
- Os comprimidos revestidos por película de 200 mg são de cor cinzenta, ovais, com “4736” gravado numa das faces e “L-200” na outra.

RAYVOW está disponível em blisters perfurados para dose unitária de cloreto de policlorotrifluoroetileno/cloreto de polivinilo (PCTFE/PVC) e de cloreto de polivinilo (PVC) selados com uma capa de folha de alumínio em embalagens de 2 x 1, 4 x 1, 6 x 1, 12 x 1 e 16 x 1 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as embalagens.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

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

Eli Lilly e 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

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 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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>