

RAYVOW



Lilly

Filmdragerad tablett 50 mg

(Tillhandahålls ej) (Ljusgrå, oval tablett, 8,9 x 4,9 mm, med "4312" märkt på ena sidan och "L-50" på den andra.)

Analgetika, medel vid migrän,

Aktiv substans:

Lasmiditan

ATC-kod:

N02CC08

Läkemedel från Lilly omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

RAYVOW filmdragerad tablett 100 mg, 200 mg och 50 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 14 december 2023.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

RAYVOW är avsett för akut behandling av huvudvärksfasen vid migränanfall hos vuxna, med eller utan aura.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Rekommenderad initialdos för vuxna är i allmänhet 100 mg lasmiditan för akut behandling av migränanfall. Vid behov kan dos en ökas till 200 mg för bättre effekt eller minskas till 50 mg för ökad tolerabilitet.

Om migränhuvudvärken återkommer inom 24 timmar efter ett första behandlingssvar av 50 mg eller 100 mg lasmiditan, kan en andra dos av samma styrka tas. Den andra dosen ska inte tas inom 2 timmar efter första dosen.

Högst 200 mg ska tas inom 24 timmar.

Om en patient inte får effekt efter en första enstaka dos, är det inte troligt att en andra dos kommer visa sig ha effekt mot samma migränanfall.

Lasmiditan kan tas med eller utan mat.

Äldre (>65år)

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Lasmiditan har inte studerats hos försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte till denna population (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för lasmiditan för barn och ungdomar i åldern 6 till <18 år har ännu inte fastställts Inga data finns tillgängliga.

Det finns ingen relevant användning av lasmiditan för barn under 6 år för behandling av migrän.

Administreringssätt

Oral användning.

Varningar och försiktighet

Effekter på centrala nervsystemet (CNS) och nedsatt körförmåga

Lasmiditan är förknippat med biverkningar på CNS. I en simulerad studie av körförmågan hos friska försökspersoner försämrade lasmiditan signifikant körförmågan (se avsnitt Trafik). Patienterna ska rekommenderas att inte köra bil eller ägna sig åt andra aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet förrän tidigast

8 timmar efter varje dos av lasmiditan, även om de känner sig tillräckligt bra för att göra det. Patienter som inte kan följa denna rekommendation ska inte ta lasmiditan.

Serotoninsyndrom

Serotoninsyndrom har rapporterats och kan förekomma med lasmiditan eller vid administrering samtidigt med andra serotonerga läkemedel (t.ex. selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva (TCA) och monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)). Den kliniska erfarenheten av att använda lasmiditan och triptaner i tidsmässigt nära samband är begränsad. Riskerna med att utveckla serotoninsyndrom kan vara additiva. Symtom på serotoninsyndrom kan vara förändringar i psykiskt status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära tecken (t.ex. hyperreflexi, bristande koordinationsförmåga) och/eller gastrointestinala tecken och symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Dessa reaktioner kan vara allvarliga. Symtomen debuterar vanligen inom några minuter till timmar efter att man fått en ny eller högre dos av ett serotonergt läkemedel. Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad rekommenderas lämplig observation av patienten, särskilt under behandlingsstart och vid dosökning. Lasmiditan ska sättas ut vid misstanke om serotoninsyndrom.

CNS-depressiva medel

På grund av lasmiditans potential att orsaka sedering, liksom andra kognitiva och/eller neuropsykiatriska biverkningar, ska lasmiditan användas med försiktighet om det används i kombination med alkohol eller andra CNS-depressiva substanser.

Risk för felaktig användning eller missbruk av läkemedel

I en humanstudie av missbruksrisken hos användare av rekreationssubstanser var enstaka doser lasmiditan på 100 eller 200 mg förknippade med högre gillande av substansen (drug-liking) än placebo. I en separat studie sågs inga tecken på fysisk abstinens hos friska försökspersoner efter abrupt utsättning efter 7 dagars dosering.

Patienterna ska utvärderas med avseende på risken för substansmissbruk och observeras med avseende på tecken på felaktiv användning eller missbruk av lasmiditan.

Huvudvärk på grund av överanvändning av läkemedel

Överanvändning av alla typer av läkemedel mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om en sådan situation föreligger eller misstänks, ska medicinsk rådgivning inhämtas och behandlingen avbrytas. Överanvändning av läkemedlet ska misstänkas om en patient ofta, eller dagligen, har huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Läkemedel som sänker hjärtfrekvensen

Lasmiditan har associerats med sänkt hjärtfrekvens. Propranolol och lasmiditan som togs tillsammans sänkte hjärtfrekvensen med i genomsnitt maximalt 19,3 slag per minut (d.v.s. en ytterligare sänkning med 5,1 slag per minut jämfört med enbart propranolol). Detta ska beaktas för patienter hos vilka en sådan sänkning av hjärtfrekvensen kan utgöra ett problem, bland annat patienter som tar läkemedel som sänker hjärtfrekvensen.

Serotonerga läkemedel

Samtidig administrering av lasmiditan och läkemedel som ökar serotoninhalten (t.ex. SSRI, SNRI, TCA) kan öka risken för serotonin syndrom. Den kliniska erfarenheten av att använda lasmiditan och triptaner i tidsmässigt nära samband är begränsad. Riskerna med att utveckla serotonin syndrom kan vara additiva. Försiktighet rekommenderas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Lasmiditans potential att påverka andra läkemedel

Daglig dosering av lasmiditan förändrade inte farmakokinetiken för midazolam, koffein eller tolbutamid, vilka är substrat för CYP3A, CYP1A2 respektive CYP2C9. Samtidig administrering av lasmiditan och sumatriptan (MAO-A- och OCT1-substrat) eller propranolol (CYP2D6-substrat) resulterade inte i några kliniskt betydelsefulla förändringar av exponeringen för dessa läkemedel. Efter en engångsdos lasmiditan minskade kreatininclearance något under 24 timmar (11 %) jämfört med placebo, utan förändringar av glomerulär filtrationshastighet (GFR).

Lasmiditan är en hämmare av P-gp (P-glykoprotein) och BCRP (breast cancer resistance protein) *in vitro*. I en läkemedelsinteraktionsstudie ökade lasmiditan den systemiska exponeringen av samtidigt administrerat dabigatran (P-gp-substrat) med cirka 25 %. När RAYVOW administreras tillsammans med P-gp-substrat med smalt terapeutiskt index (t.ex. digoxin) kan således en ökning av den systemiska exponeringen av det samtidigt administrerade läkemedlet vara kliniskt betydelsefullt (se avsnitt Farmakokinetik). I samma studie observerades ingen signifikant förändring av farmakokinetiken för rosuvastatin (BCRP-substrat) när det administrerades samtidigt med lasmiditan.

Andra läkemedels potential att påverka lasmiditan

Ingen förändring av lasmiditans farmakokinetik observerades när det administrerades samtidigt med dabigatranetexilat, rosuvastatin, sumatriptan eller propranolol. Baserat på lasmiditans elimineringsvägar är det osannolikt att hämmare eller inducerare av CYP-enzymen skulle påverka exponeringen för lasmiditan och ingen förändring av lasmiditans farmakokinetik observerades när det administrerades samtidigt med topiramat (CYP3A4-inducerare och CYP2C19-hämmare).

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av lasmiditan till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Effekterna av lasmiditan på fosterutvecklingen hos människa är inte kända. RAYVOW rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Lasmiditan och/eller dess metaboliter utsöndrades i mjölken hos lakterande råttor (avsnitt Prekliniska uppgifter). Det finns inga data om huruvida lasmiditan förekommer i bröstmjolk, om lasmiditans effekter på ett spädbarn som ammas eller om lasmiditans effekter på mjölkproduktionen.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med RAYVOW efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. Exponeringen hos det nyfödda barnet kan minimeras genom att amning undviks i 24 timmar efter behandling.

Fertilitet

Det är inte känt om lasmiditan påverkar människans reproduktionsförmåga. Djurstudier tyder inte på någon effekt på fertiliteten (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Lasmiditan har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Körförmågan har utvärderats med hjälp av datorbaserad körsimulering. Det primära effektmåttet var skillnaden mellan lasmiditan och placebo vad gäller standardavvikelsen för position i sidled (Standard Deviation of Lateral Position, SDLP), ett mått på körförmågan. Administrering av engångsdoser på 50 mg, 100 mg eller 200 mg lasmiditan försämrade signifikant försökspersonernas körförmåga 90 minuter efter dosering. I en annan studie av lasmiditan 100 mg och 200 mg nådde inte körförmågan tröskelvärdet för påverkan på körförmågan 8 timmar eller mer efter administrering av RAYVOW i någon av doserna.

Patienterna ska rekommenderas att inte ägna sig åt aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, såsom användning av maskiner eller framförande av fordon, förrän tidigast 8 timmar efter varje dos av lasmiditan, även om de känner sig tillräckligt bra för att göra det. Patienter som inte kan följa denna rekommendation ska inte ta lasmiditan (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är yrsel (19,9 %), somnolens (7,8 %), trötthet (7,7 %), parestesi (6,8 %), illamående (4,9 %), svindel (2,6 %), hypestesi (2,5 %) och muskelsvaghet (2,3 %). De flesta biverkningarna var relaterade till dosen.

Tabell över biverkningar

I följande tabell redovisas biverkningarna efter MedDRAs klassificering av organsystem och frekvens. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna är som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Tabell 1. Biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Immunsystem			Överkänslighet	

Psykiska störningar		Sömnrubbn ingar	Förvirring Hallucination er Eufori Oro Rastlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Bristande koordination sförmåga Pa restesi Hypestesi Somnolens	Letargi Uppmärksa mhetsstörnin g Kognitiv stör ning Psykisk nedsättning Tremor Talrubbbing	Serotonin-sy ndrom
Ögon		Synnedstättni ng		
Öron och balansorgan		Svindel		
Hjärtat		Hjärtklappni ng		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Dyspné	
Magtarmkanalen		Kräkningar Illamående		
Muskuloskeletala		Muskelsvagh et	Muskelkram per	

systemet och bindväv			Obehag i armar och ben	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreri ngsstället		Känna sig onormal Trötthet Sjukdomskä nsla	Obehag i brösten Värme- eller köldkänsla	

Beskrivning av valda biverkningar

Sänkt hjärtfrekvens

I kliniska farmakologistudier var lasmiditan associerat med en sänkning av hjärtfrekvensen på 5 till 10 slag per minut (bpm) jämfört med en minskning på 2 till 5 bpm för placebo. Incidensen av bradykardi (< 50 bpm och en sänkning från baslinjen på $\geq$ 15 bpm) som observerades hos lasmiditanbehandlade försökspersoner var 7 % för 50 mg, 3 % för 100 mg, 4 % för 200 mg och 1 % för placebo.

Förhöjt blodtryck

Administrering av en engångsdos lasmiditan kan leda till en övergående blodtryckshöjning. Hos icke-äldre friska frivilliga observerades en genomsnittlig ökning från baslinjen av ambulatoriskt systoliskt och diastoliskt blodtryck på cirka 2 till 3 mmHg en timme efter administrering av 200 mg lasmiditan, jämfört med en ökning på cirka 1 mmHg för placebo. Hos friska frivilliga över 65 år var den genomsnittliga ökningen av ambulatoriskt systoliskt blodtryck från baslinjen 7 mmHg en timme efter administrering av 200 mg lasmiditan jämfört med en

genomsnittlig ökning på 4 mmHg för placebo. Efter 2 timmar sågs inga öknings av genomsnittligt blodtryck med lasmiditan jämfört med placebo. Kliniska data avseende användning av lasmiditan till patienter med ischemisk hjärtsjukdom är begränsade.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, såsom angioödem, hudutslag och fotosensitivitetsreaktion, förekom hos patienter som behandlades med lasmiditan. I kliniska prövningar rapporterades överkänslighet hos 0,1 % av patienterna som behandlades med lasmiditan men inte hos några patienter i placebogrupper. Alla händelser var av lindrig till måttlig svårighetsgrad och inträffade inom några minuter till en dag efter lasmiditandosen. Om en allvarlig eller svår överkänslighetsreaktion inträffar ska lämplig behandling inledas och administreringen av lasmiditan avbrytas.

Yrsel

I kliniska prövningar var yrsel den vanligaste biverkningen och rapporterades hos 19,9 % av patienterna. Yrseln var i allmänhet lindrig till måttlig (svår yrsel 1,2 %) och självbegränsande med en mediantid till debut på 0,7 timmar och en medianduration på 2 timmar. Inga olyckor eller skador rapporterades hos patienter som rapporterade yrsel. Frekvensen av patienter som rapporterar yrsel och andra vanliga biverkningar minskar vanligen vid upprepade dosering.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Erfarenheten av överdosering av lasmiditan i kliniska prövningar är begränsad. I de fall som rapporterades som överdosering var biverkningarna likartade dem som sågs vid lägre doser, såsom yrsel, somnolens, trötthet, parestesi och hypestesi, således inte associerade med ökad svårighetsgrad eller frekvens. Eftersom biverkningar är möjliga vid en överdosering ska patienterna övervakas avseende tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symptomatisk behandling sättas in. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av lasmiditan.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Lasmiditan är en centralt penetrerande agonist till 5-hydroxitriptamin 1F-receptorn (5-HT_{1F}) med hög affinitet. Den exakta verkningsmekanismen är okänd, men de terapeutiska effekterna av lasmiditan vid behandling av migrän involverar förmodligen agonistiska effekter på 5-HT_{1F} -receptorn, minskad frisättning av neuropeptider och hämning av smärtbanorna, inklusive trigeminusnerven.

Farmakodynamisk effekt

Bindningsstudier *in vitro* med lasmiditan visade en > 440 gånger högre selektivitet för 5-HT_{1F}-receptorn än för 5-HT_{1B}- och 5-HT_{1D}-receptorerna. Lasmiditan har ingen sammandragande effekt på humana koronarartärer *ex vivo*, humana inre mammarartärer *ex vivo* eller humana artärer i mellersta hjärnhinnan *ex vivo*, sannolikt på grund av dess låga affinitet till den vasokonstriktiva 5-HT_{1B}-receptorn.

Hjärtats elektrofysiologi

I en utförlig QT-studie, var lasmiditan associerat med en sänkt hjärtfrekvens på 6 slag per minut jämfört med placebo och efter administration med supra-terapeutisk dos om 400 mg indikerar att förlängning av QTc hos kvinnor. Undergruppsanalyser indikerar en könsrelaterad skillnad, då en mer uttalad QTc förlängning observerades i den kvinnliga subgruppen. Men då den maximala rekommenderade dosen är begränsad till 200 mg, förväntas ingen klinisk relevant effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för lasmiditan har studerats i tre randomiserade, placebokontrollerade och dubbelblinda fas 3-studier på vuxna patienter (N = 5 910). Studierna inkluderade patienter från 18 års ålder med 3-8 migränanfall per månad och en åtminstone måttligt funktionsnedsättande migrän (Migraine Disability Assessment (MIDAS) score ≥ 11).

Studier av enstaka anfall

Den population som rekryterades till studierna av enstaka anfall (SAMURAI och SPARTAN) bestod huvudsakligen av kvinnor (84 %) med en genomsnittsålder på 42,3 år. Patienterna hade i genomsnitt 5,2 migränanfall per månad under de 3 månaderna som föregick rekryteringen och en genomsnittlig total MIDAS-poäng på 31,7. SAMURAI, men inte SPARTAN, exkluderade patienter med känd kransartärsjukdom, kliniskt signifikant arytm eller okontrollerad hypertoni. 78,3 % av patienterna hade $\geq$ 1 kardiovaskulär riskfaktor, inklusive ålder > 40 (54,2 %), lågt HDL-kolesterol (31,1 %), högt blodtryck/hypertoni (21,3 %), nuvarande rökare (14,3 %), högt totalkolesterol (10,9 %) och diabetes i anamnesen (5,9 %), utöver sin migrän. 21,7 % av patienterna var ordinerade förebyggande läkemedel mot migrän och 37 % hade tagit en triptan inom 3 månader före studiens början. Det mest besvärande symtomet (MBS) var fotofobi (50,3 %), följt av illamående (22,2 %) och fonofobi (20,6 %). I dessa studier tilläts en andra dos studieläkemedel eller ett annat läkemedel 2 till 24 timmar efter den initiala behandlingen för persisterande eller återkommande migrän.

De primära och de viktigaste sekundära effektmått i båda studierna var andelen patienter som blev smärtfria och andelen patienter som blev fria från sitt mest besvärande symtom jämfört med placebo 2 timmar efter behandling.

Båda studierna uppfyllde de primära och de viktigaste sekundära effektmått. Alla doser av lasmiditan visade statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull förbättring av procentandelen patienter som uppnådde smärtfrihet, frihet från sitt mest besvärande symtom samt smärtlindring (definierat som en minskning av smärtgraden från svår eller måttlig till lindrig eller ingen eller från

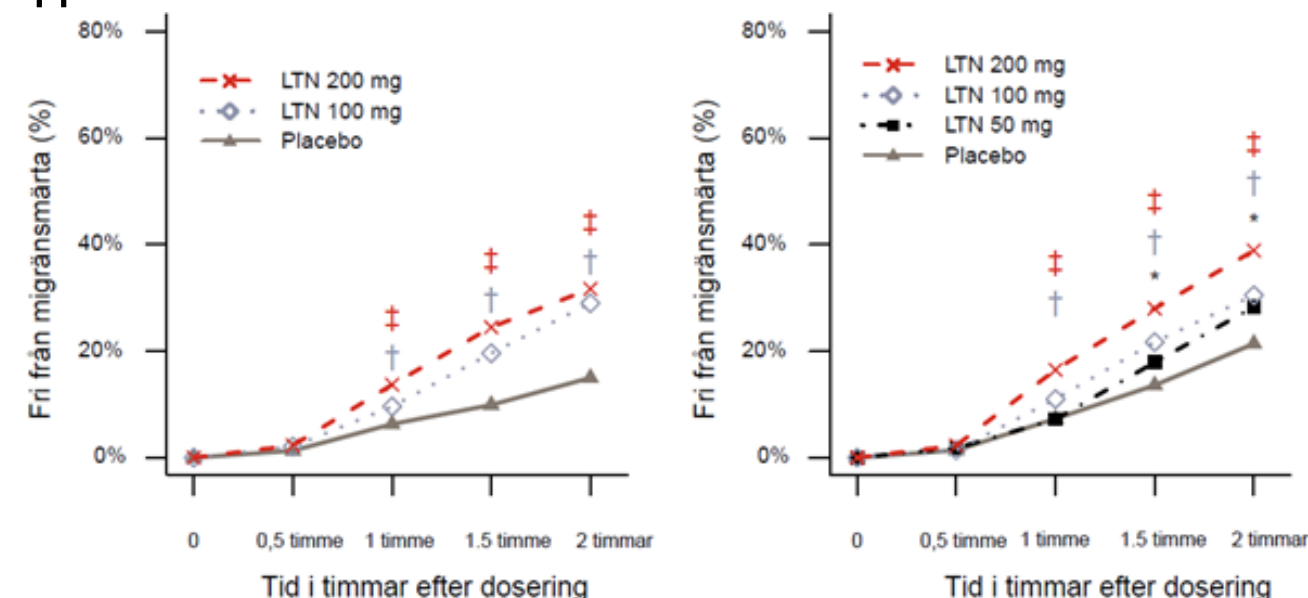
lindrig till ingen) 2 timmar efter behandling (se tabell 2). Tiden till smärtfrihet visas i figur 1. Smärtlindring inträdde enligt samma mönster som smärtfrihet vid 50 mg och 100 mg, med ytterligare skillnad jämfört med placebo vid den tidigare tidpunkten på 30 minuter för 200 mg-dosen (17,7 % för 200 mg jämfört med 11,6 % för placebo, $p = 0,004$ i SAMURAI, 18,6 % för 200 mg jämfört med 14,7 % för placebo, $p = 0,014$ i SPARTAN).

Tabell 2. SAMURAI och SPARTAN: Sammanfattning av effektdata

	SAMURAI			SPARTAN			
	lasmiditan		placebo	lasmiditan			placebo
	100mg	200mg		50mg	100mg	200mg	
Smärtfri efter 2 timmar							
N	503	518	524	556	532	528	540
Respon denter (%)	28,2	32,2	15,3	28,6	31,4	38,8	21,3
p-värde	< 0,001	< 0,001		0,006	< 0,001	< 0,001	
Fri från mest besvärande symtom efter 2 timmar							
N	469	481	488	512	500	483	514
Respon denter (%)	40,9	40,7	29,5	40,8	44,2	48,7	33,5
p-värde	< 0,001	< 0,001		0,018	< 0,001	< 0,001	
Smärtlindring efter 2timmar							
N	562	555	554	598	571	565	576
Respon denter (%)	54,1	54,6	39,2	55,5	59,7	60,7	44,9

p-värde	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	
---------	---------	---------	--	---------	---------	---------	--

Figur 1. Procentandel patienter i SAMURAI och SPARTAN som uppnått smärtfrihet efter 2 timmar.



‡ Statistisk signifikans för 200 mg LTN jämfört med placebo; †

Statistisk signifikans för 100 mg LTN jämfört med placebo; *

Statistisk signifikans för 50 mg LTN jämfört med placebo

Förkortningar: LTN = lasmiditan

Studie av effektens konsekvens

I en studie (CENTURION) som utvärderade effektens konsekvens behandlades patienterna för 4 migränanfall med lasmiditan 100 mg, 200 mg eller kontrollpreparat. I kontrollgruppen fick patienterna en engångsdos lasmiditan 50 mg för att behandla antingen sitt tredje eller fjärde anfall och placebo för de övriga anfallen. Den rekryterade populationen bestod huvudsakligen av kvinnor (84 %) med en genomsnittsålder på 41,4 år. Patienterna hade i genomsnitt 4,9 migränanfall per månad under de 3 månaderna före rekryteringen och en genomsnittlig total MIDAS-poäng på 31,9. Studien exkluderade inte patienter med kardiovaskulära sjukdomar och 58,5 % av patienterna hade ≥ 1 kardiovaskulär riskfaktor, inklusive ålder > 40 (52,8 %), högt

totalt kolesterol (10,8 %), högt blodtryck/hypertoni (16,9 %) och diabetes i anamnesen (3,1 %), utöver sin migrän. 28,8 % av patienterna var ordinerade förebyggande läkemedel mot migrän och 65,0 % hade tidigare tagit en triptan. Det mest besvärande symtomet (MBS) var fotofobi (39,7 %), följt av illamående (31,9 %) och fonofobi (19,3 %).

De co-primära effektmåtten var andelen patienter som 2 timmar efter dosering var smärtfria efter det första anfallet, och andelen patienter som var smärtfria vid minst 2 av 3 migränanfall jämfört med placebo.

Studien uppfyllde de primära effektmåtten och samtliga viktiga sekundära effektmått. Både 100 mg- och 200 mg-dosen lasmiditan visade statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull förbättring av procentandelen patienter som uppnådde smärtfrihet, smärtlindring (en minskning av smärtgraden från måttlig eller svår vid baslinjen till lindrig eller ingen, eller från lindrig till ingen), frihet från sitt mest besvärande symptom 2 timmar efter behandling, samt kvarstående smärtfrihet efter 24 timmar (se tabell 3). Tiden till smärtfrihet visas i figur 2. Smärtlindringen inträdde enligt samma mönster som smärtfrihet vid 50 mg och 100 mg, med ytterligare skillnad jämfört med placebo vid den tidigare tidpunkten på 30 minuter för 200 mg-dosen (22,4 % för 200 mg jämfört med 14,0 % för placebo, $p = 0,001$).

Båda doserna visade konsekvent effekt med en statistiskt signifikant och kliniskt betydelsefull förbättring av procentandelen patienter som uppnådde smärtfrihet och smärtlindring vid minst 2 av 3 migränanfall (se tabell 3).

Tabell 3. CENTURION: Sammanfattning av effektdata

	lasmiditan		
	100 mg	200 mg	placebo
Effektmått avseende enstaka anfall (I TT)	N = 419	N = 434	N = 443
Smärtfrihet 2 timmar efter do sering under första migränanfallet			
Respondenter (%)	25,8	29,3	8,4
p-värde jämfört med placebo	< 0,001	< 0,001	
Smärtlindring 2 timmar efter do sering under första migränanfallet			
Respondenter (%)	65,4	65,2	41,3
p-värde jämfört med placebo	< 0,001	< 0,001	
Kvarstående smärtfrihet i upp till 24 timmar efter do sering under			

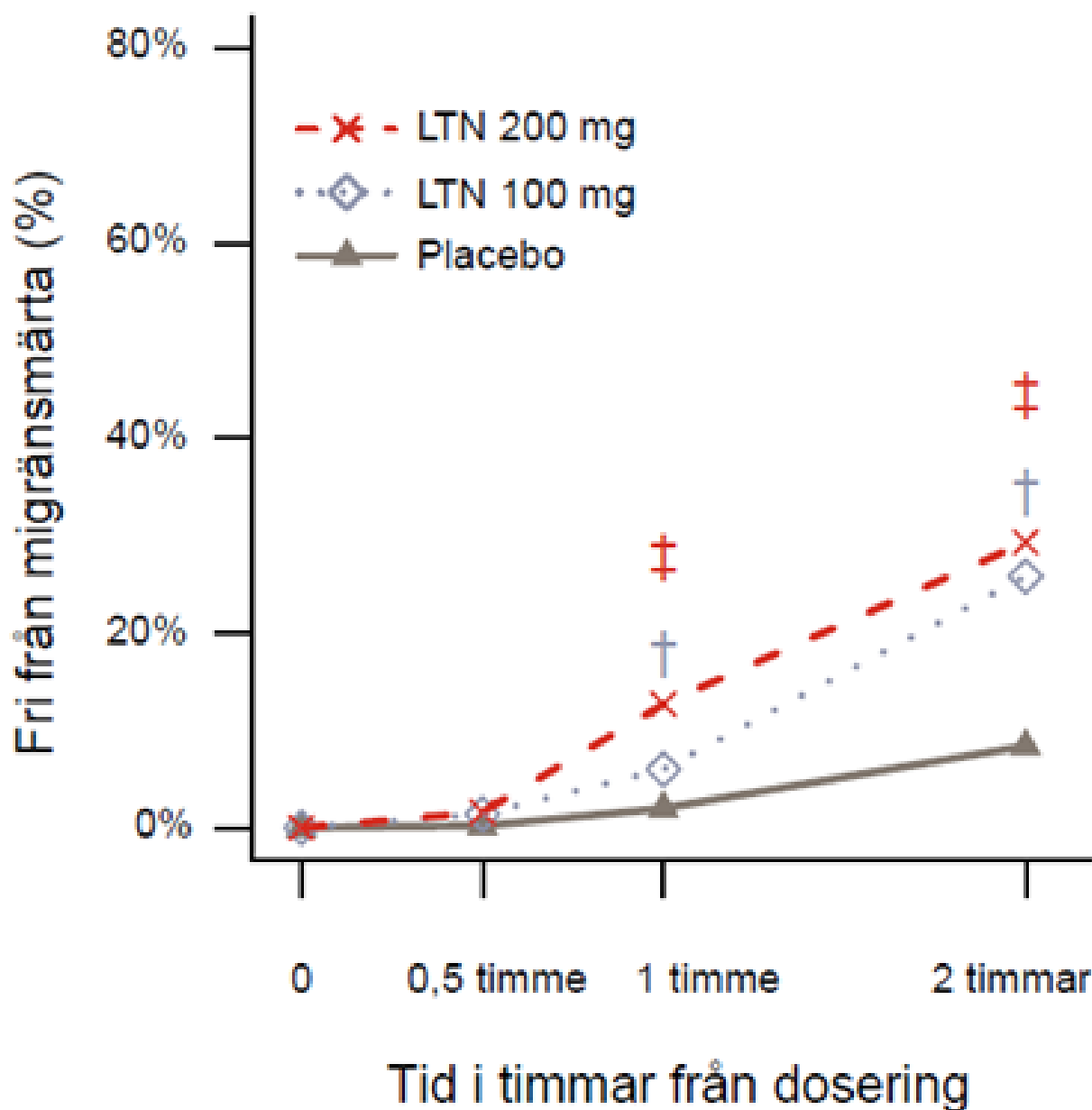
första migränanfallet			
Respondenter (%)	13,6	17,3	4,3
p-värde jämfört med placebo	< 0,001	< 0,001	
Fri från mest besvärande symptom 2 timmar efter dosering under det första migränanfallet	N = 376	N = 395	N = 396
Respondenter (%)	40,4	39,0	28,0
p-värde jämfört med placebo	< 0,001	0,001	
Effektmått avseende konsekvent behandlingsresultat (i ITT)			
Smärtfrihet 2 timmar efter dosering vid minst 2 av 3 migränanfall	N = 340	N = 336	N = 373
Respondenter (%)	14,4	24,4	4,3
	< 0,001	< 0,001	

p-värde jämfört med placebo			
Smärtlindring 2 timmar efter dosering vid minst 2 av 3 migränanfall	N = 332	N = 333	N = 320
Respondenter (%)	62,3	66,7	36,9
p-värde jämfört med placebo	< 0,001	< 0,001	

Förkortningar: ITT = Intent to treat

Figur 2. Procentandel patienter i CENTURION som uppnått smärtfrihet efter

2 timmar.



‡ Statistisk signifikans för 200 mg LTN jämfört med placebo; †
Statistisk signifikans för 100 mg LTN jämfört med placebo
Förkortningar: LTN = lasmiditan

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för RAYVOW för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av migrän (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral administrering absorberas lasmiditan snabbt med ett $t_{\max}$ på i median 1,8 timmar. Hos patienter med migrän var lasmiditans farmakokinetik inte annorlunda under ett migränanfall än under den interiktala perioden (mellan anfallen). I det kliniska dosintervallet 50 till 200 mg förutsägs den absoluta biotillgängligheten vara 50 % till 58 % baserat på resultat från den populationsfarmakokinetiska analysen. Samtidig administrering av lasmiditan och en fettrik måltid ökade de genomsnittliga $C_{\max}$ - och AUC-värdena med 22 % respektive 19 % och fördröjde median $t_{\max}$ med 1 timme. Denna skillnad i exponering förväntas inte ha någon klinisk betydelse. Lasmiditan administrerades utan hänsyn till föda i kliniska effektstudier.

Distribution

Lasmiditan binds till humana plasmaproteiner till cirka 55 % till 60 % och oberoende av koncentrationen mellan 15 och 500 ng/ml. Beräknad genomsnittlig distributionsvolym var 304 l.

Metabolism

Lasmiditan genomgår hepatisk och extrahepatisk metabolism främst via icke-CYP-enzym, med ketonreduktion till S-M8 som den huvudsakliga vägen. Följande enzymer var inte involverade i nedbrytningen av lasmiditan: MAO-A, MAO-B, flavinmonooxygenas 3, CYP450-reduktas, xantinoxidas, alkoholdehydrogenas, aldehyddehydrogenas och aldoketo-reduktaser.

Lasmiditan oxideras också på piperidinringen till M7. Jämfört med lasmiditan är metaboliterna farmakologiskt inaktiva. Lasmiditan är substrat för P-gp *in vitro*.

Lasmiditan och dess viktigaste metaboliter inducerar CYP-enzym *in vitro*. Lasmiditan hämmar CYP2D6 *in vitro*. Lasmiditan och dess huvudsakliga metabolit är inte hämmare av MAO-A. Lasmiditan hämmar transportproteinerna P-gp, BCRP och OCT1 *in vitro*. Lasmiditan hämmar OCT2-, MATE1- och MATE2-K-njurtransportörer *in vitro*.

En klinisk läkemedelsinteraktionsstudie indikerar att lasmiditan är en svag hämmare av P-gp (se avsnitt Interaktioner).

Eliminering

Lasmiditan eliminerades med ett geometriskt medelvärde för $t_{1/2}$ på cirka 5,7 timmar. Ingen ackumulering av lasmiditan observerades vid daglig dosering. Beräknad genomsnittlig total kroppsclearance var 66,2 l/h. Lasmiditan uppvisar generellt linjär farmakokinetik i det kliniska dosintervallet 50 till 200 mg. Lasmiditan elimineras huvudsakligen genom metabolism. Renal utsöndring är en mindre viktig clearance-väg för lasmiditan och cirka 3 % av dosen återfinns som oförändrat lasmiditan i urinen. Metaboliten S-M8 stod för cirka 66 % av dosen i urinen, där större delen återfanns inom 48 timmar efter dosering.

Särskilda populationer

Ålder, kön, etnicitet och kroppsvikt

Ålder, kön, etnicitet och kroppsvikt hade ingen signifikant effekt på exponeringen i en populationsfarmakokinetisk analys av lasmiditan. I en studie påverkade kön farmakokinetiken för lasmiditan, med högre $C_{\max}$ (~ 20-30 %) och AUC (~ 30 %) hos kvinnor än hos män, oavsett om lasmiditan administrerades tillsammans med föda eller vid fasta. Ingen dosjustering behövs baserat på ålder, kön, etnicitet eller kroppsvikt.

Nedsatt njurfunktion

Administrering av lasmiditan till försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ledde till 18 % högre exponering mätt som $\text{AUC}(0-\infty)$ och 13 % högre $C_{\max}$, jämfört med hos försökspersoner med normal njurfunktion. Denna skillnad i exponering förväntas inte vara kliniskt signifikant. Dosen behöver inte justeras till patienter med lätt, måttlig eller grav njurfunktionsnedsättning.

Nedsatt leverfunktion

Hos försökspersoner med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A respektive B) var exponeringen för lasmiditan 11 % respektive 35 % högre [$\text{AUC}(0-\infty)$] än hos försökspersoner med normal leverfunktion. $C_{\max}$ var 19 % respektive 33 % högre hos försökspersoner med lätt respektive måttligt nedsatt leverfunktion. Denna skillnad i exponering förväntas inte vara kliniskt signifikant. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Användning av lasmiditan har inte studerats hos försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte för denna population.

Prekliniska uppgifter

Karcinogenicitet utvärderades i en tvåårig råttstudie och en sex månaders studie på transgena möss. Hos råttor sågs en ökning av hypofystumörrelaterade dödsfall hos hanråttor. Relevansen av dessa fynd gällande risk hos människa är okänd. Inga tecken på karcinogenicitet sågs hos möss.

Lasmiditan var inte gentoxiskt baserat på resultat från Ames test på bakterier, en kromosomavvikelsestudie på ovarieceller från kinesisk hamster och mikrokärntester på möss.

Utvecklings- och reproduktionstoxicitet

I studier på råttor sågs inga effekter på han- eller hondjurens fertilitet.

I studier av embryofetal utveckling hos råttor och kanin sågs lägre fostervikt samt skelettvariationer. Hos kanin sågs en lätt ökning av postimplantationsförluster (embryofetal mortalitet) och fetala kardiovaskulära defekter (missbildningar) med låg incidens. Exponeringen vid doser utan observerad negativ effekt på 175 mg/kg/dag (råttor) och 75 mg/kg/dag (kanin) var cirka 37 respektive 1,5 gånger högre än hos människa vid 200 mg.

I en pre- och postnatal studie på råttor sågs förlängd dräktighet och förlossning, samt ett ökat antal dödfödda ungar och högre frekvens av postnatala dödsfall vid den högsta testade dosen på 225 mg/kg/dag. Vid denna höga exponering kvarstod den minskning av F1-avkommans genomsnittliga vikt som observerats före avvänjningen hos båda könen under hela F1-avkommans mognadsfas, utan någon återhämtning. Exponeringen vid dosen utan observerad negativ effekt, på 150 mg/kg/dag, uppskattades vara > 19 gånger högre än hos människa vid 200 mg.

Alla effekter uppträdde vid exponeringar som var toxiska för moderdjuret och översteg exponeringen hos människa vid en klinisk dos på 200 mg.

Djurstudier har visat att lasmiditan och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölken hos lakterande råttor.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

RAYVOW 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg lasmiditan (som succinat).

RAYVOW 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg lasmiditan (som succinat).

RAYVOW 200 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lasmiditan (som succinat).

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Pregelatiniserad stärkelse

Natriumlaurylsulfat

Filmdragering (50mg och 200mg)

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Svart järnoxid (E172)

Filmdragering (100mg)

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett (tablett).

RAYVOW 50 mg filmdragerade tabletter

Ljusgrå, oval tablett, 8,9 x 4,9 mm, med "4312" märkt på ena sidan och "L-50" på den andra.

RAYVOW 100 mg filmdragerade tabletter

Ljusbila, oval tablett, 11,2 x 6,15 mm, med "4491" märkt på ena sidan och "L-100" på den andra.

RAYVOW 200 mg filmdragerade tabletter

Grå, oval tablett, 14,1 x 7,75 mm, med "4736" märkt på ena sidan och "L-200" på den andra.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 100 mg Ljusbila, oval tablett, 11,2 x 6,15 mm, med "4491" märkt på ena sidan och "L-100" på den andra.

blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 200 mg Grå, oval tablett, 14,1 x 7,75 mm, med "4736" märkt på ena sidan och "L-200" på den andra.

blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 50 mg Ljusgrå, oval tablett, 8,9 x 4,9 mm, med "4312" märkt på ena sidan och "L-50" på den andra.

blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*