

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZOLMILES  
ЗОЛМИЛЕС

ИДЕНТИФИКАЦИОНЕН  
ДАТА 11-5535-3536/24.08.09

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золмилес 2,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
Zolmiles 2,5 mg orodispersible tablets

Золмилес 5 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
Zolmiles 5 mg orodispersible tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка 2,5 mg таблетка, диспергираща се в устата съдържа 2,5 mg золмитриптан /золмитриптан/  
Всяка 5 mg таблетка, диспергираща се в устата съдържа 5 mg золмитриптан /золмитриптан

Помощни вещества:

Всяка 2,5 mg таблетка, диспергираща се в устата съдържа 4 mg аспартам.

Всяка 5 mg таблетка, диспергираща се в устата съдържа 8 mg аспартам.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки, диспергиращи се в устата

Золмилес 2,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата са бели, кръгли и плоски таблетки с диаметър 7,5 mm.

Золмилес 5 mg таблетки, диспергиращи се в устата са бели, кръгли и плоски таблетки с диаметър 9,5 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

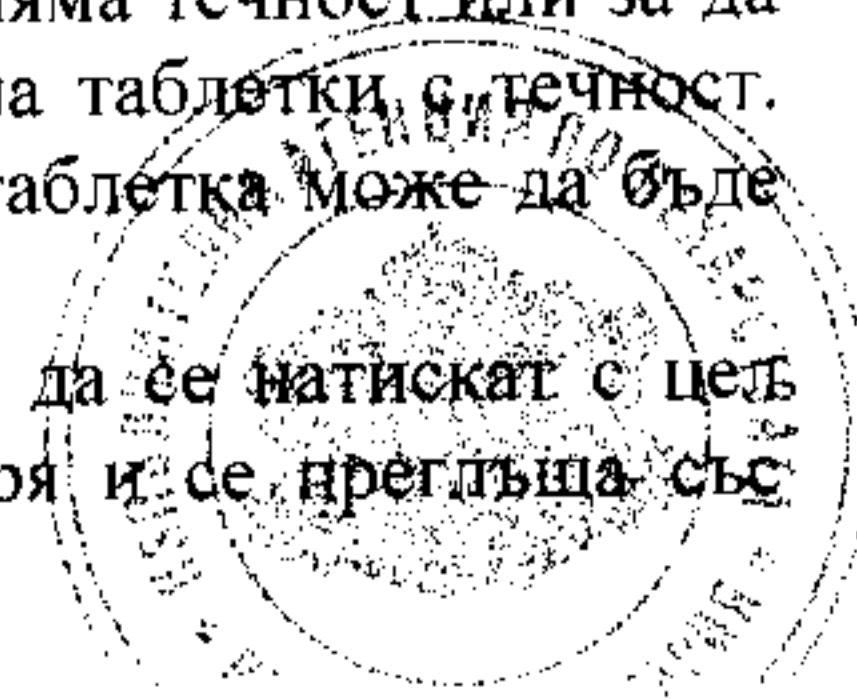
Лечение на остро мигренозно главоболие с или без аура.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчаната доза золмитриптан за лечение на мигренозен пристъп е 2,5 mg. Препоръчително е золмитриптан да се приеме възможно най-бързо след началото на мигренозния пристъп, но лекарството е ефикасно и при прием на по-късен етап.

Не е необходимо таблетката да се приема с течност; таблетката се разтваря върху езика и се преглъща със слюнката. Тази лекарствена форма може да се използва в ситуации, когато няма течност или за да се избегне гаденето и повръщането, които могат да съпътстват поглъщането на таблетки с течност. Трябва да се знае обаче, че абсорбцията на золмитриптан от диспергираща се таблетка може да бъде забавена, което може да доведе до забавяне на действието на лекарството.

Алуминиевото фолио трябва да се отлепи при отваряне (таблетките не трябва да се натискат с цел пробиване на фолиото). Таблетката се поставя върху езика, където се разтваря и се преглъща със слюнката.



Ако мигренозните симптоми се възобновят 24 часа след първоначалния отговор, може да се приеме втора доза. Ако е необходима втора доза, тя не трябва да се приема до 2 часа след първоначалната доза. Ако пациентът не покаже отговор на първата доза, малко вероятно е втората доза да бъде от полза за същия пристъп.

Ако пациентът не постигне задоволително облекчение с дози от 2,5 mg, за следващите пристъпи трябва да се помисли за дози от 5 mg золмитриптан.

Общият дневен прием не трябва да надвишава 10 mg. За период от 24 часа не трябва да се приемат повече от 2 дози золмитриптан.

Золмитриптан не е показан за профилактика на мигрена.

#### *Употреба при деца (под 12 години)*

Не се препоръчва употребата на золмитриптан при деца поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

#### *Подрастващи (12-17 години)*

Ефикасността на золмитриптан таблетки не е доказана в плацебо контролирано клинично изпитване за пациенти от 12 до 17 годишна възраст. Ето защо, употребата на золмитриптан при подрастващи не е препоръчителна.

#### *Употреба при пациенти над 65 години*

Безопасността и ефикасността на золмитриптан при пациенти над 65 години не е установена. По тази причина, не се препоръчва употребата на золмитриптан при пациенти в старческа възраст.

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти с креатининов клирънс над 15 ml/min. (виж точка 4.3 и 5.2).

#### *Взаимодействия, които налагат корекция на дозата (виж точка 4.5)*

За пациенти, които приемат MAO-A инхибитори се препоръчва максимална доза от 5 mg за 24 часа. Максимална доза от 5 mg золмитриптан за 24 часа се препоръчва на пациенти, които приемат симетидин.

Максимална доза от 5 mg золмитриптан за 24 часа се препоръчва за пациенти, които приемат специфични инхибитори на CYP 1A2 като флувоксамин и хинолони (например ципрофлоксацин).

### **4.3 Противопоказания**

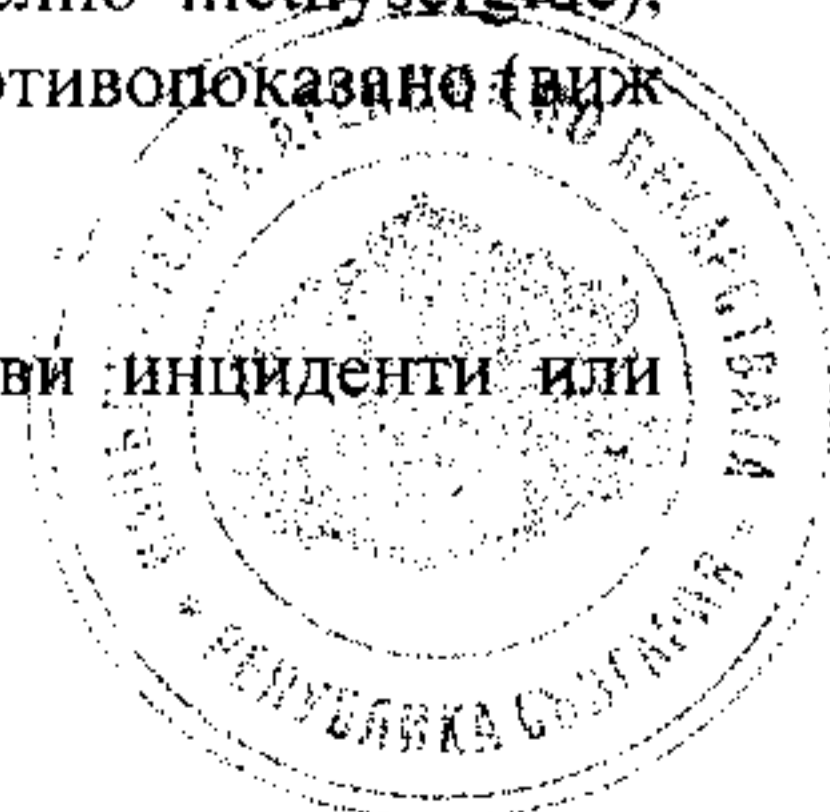
Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Умерена или тежка хипертония, и лека неконтролирана хипертония.

Този клас съединения ((5HT<sub>1B/1D</sub> рецепторни агонисти) се свързва с коронарен вазоспазъм и затова пациенти с исхемична болест на сърцето са изключени от клиничните изпитвания. По тази причина Золмилес не трябва да се прилага на пациенти, които са прекарвали инфаркт на миокарда или страдат от исхемична болест на сърцето, коронарен вазоспазъм (ангина на Prinzmetal), периферно съдово заболяване или при пациенти, които имат симптоми и признаци, които сочат исхемична болест на сърцето.

Едновременното приложение на ерготамин, производни на ерготамина (включително methysergide), sumatriptan, naratriptan и други 5HT<sub>1B/1D</sub> рецепторни агонисти със золмитриптан е **противопоказано** (виж т. 4.5 „Взаимодействия”).

Золмитриптан не трябва да се прилага на пациенти с анамнеза за мозъчносъдови инциденти или преходен исхемичен пристъп.



Золмитриптан е противопоказан при пациенти с креатининов клирънс по-малко от 15 ml/min.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Золмитриптан трябва да се прилага само в случаи, когато е поставена ясна диагноза за мигрена. Подобно на другите терапии за остра мигрена, преди да бъде лекувано главоболието при пациенти, които преди не са имали диагноза мигрена или при пациенти, страдащи от мигрена, които имат атипични симптоми, е необходимо повишено внимание, за да се изключат други потенциално сериозни неврологични заболявания. Золмитриптан не е показан за лечение на пациенти с хемиплегична, базиларна или офталмоплегична мигрена. При пациенти, лекувани с 5HT<sub>1B/1D</sub> агонисти се съобщава за инсулт и други мозъчносъдови инциденти. Трябва да се отбележи, че при болните от мигрена може да има риск от някои мозъчносъдови събития.

Золмитриптан не трябва да се прилага при пациенти със симптоматичен синдром на Wolff-Parkinson-White или аритмия, свързана с допълнителни проводни пътища.

В много редки случаи, както при другите 5HT<sub>1B/1D</sub> агонисти, се съобщава за коронарен вазоспастичен ефект, ангина пекторис и инфаркт на миокарда. Золмитриптан не трябва да се прилага при пациенти с рискови фактори за исхемична болест на сърцето (например тютюнопушене, хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, наследственост) без да се направят първо изследвания на сърдечносъдовата дейност (виж точка 4.3). По отношение на тези рискови фактори, специално внимание трябва да се отдели на жени след менопауза и мъже над 40 години. Тези показатели, обаче, не могат да идентифицират всеки пациент със сърдечно заболяване и в много редки случаи е имало сериозни сърдечни събития при пациенти, които нямат сърдечно-съдова болест като основно заболяване.

Както и при другите 5HT<sub>1B/1D</sub> рецепторни агонисти, след приложение на золмитриптан има съобщения за тежест, напрежение или стягане над прекордиума (виж точка 4.8). Ако настъпи болка в областта на гръдния кош или симптоми, показателни за исхемична болест на сърцето, не трябва да се приемат повече дози золмитриптан докато не се извърши необходимото медицинско изследване.

Както и при другите 5HT<sub>1B/1D</sub> агонисти се съобщава за преходно повишение на кръвното налягане при пациенти с и без анамнеза за хипертония. В много редки случаи, това повишение на кръвното налягане се свързва със значителни клинични събития. Не трябва да се надвишава препоръчаната доза золмитриптан.

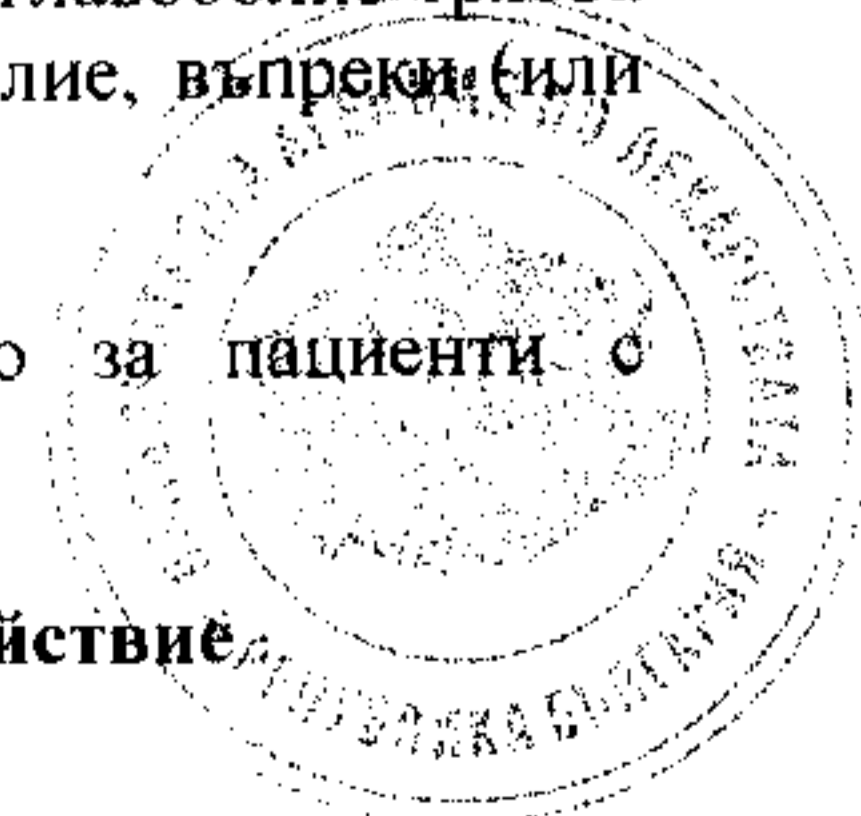
Нежелани лекарствени реакции могат да настъпят по-често при едновременна употреба с триптани и билкови препарати, които съдържат жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Има съобщения за серотонинов синдром (включително променено съзнание, автономна нестабилност и невромускулни аномалии) след едновременно лечение с триптани и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI) или инхибитори на обратния захват на серотонин нореpineфрин (SNRI). Тези реакции могат да бъдат тежки. Ако има клинични показания за едновременно лечение със золмитриптан и SSRI или SNRI, пациентът трябва да се постави под необходимото наблюдение, особено в началото на лечението, при увеличаване на дозата или при добавяне на друго серотонергично лекарство (виж точка 4.5).

Продължителната употреба на някакъв вид болкоуспокояващо лекарство за главоболие може да влоши положението. Ако това се случи или има подозрения за такава ситуация, необходима е консултация с лекар и лечението трябва да се преустанови. Диагнозата злоупотреба с лекарства за главоболие трябва да се подозира при пациенти, които имат чести или ежедневни прояви на главоболие, ~~въпреки (или поради)~~ редовната употреба на лекарства против главоболие.

Золмитриптан съдържа аспартам, източник на фениламин. Може да бъде вредно за пациенти с фенилкетонурия.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Провеждани са проучвания за взаимодействия с кофеин, ерготамин, дихидроерготамин, парацетамол, метоклопрамид, пизотифен, флуоксетин, рифампицин и пропранолол, но не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на золмитриптан или неговите активни метаболити.

Данни от здрави индивиди показват, че няма фармакокинетични или клинично значими взаимодействия между золмитриптан и ерготамин. Все пак, съществува теоретична възможност за повишен риск от коронарен вазоспазъм, поради което едновременната употреба е противопоказана. Необходимо е да се изчакат поне 24 часа след употребата на ерготамин-съдържащи лекарствени продукти преди прилагането на золмитриптан. И обратно, трябва да се изчакат най-малко 6 часа след употребата на золмитриптан преди да се приложи ерготамин съдържащ продукт (виж точка 4.3).

След прилагане на моклобемид – специфичен MAO-A инхибитор, се отбелязва слабо повишение (26%) в AUC (площта под кривата) за золмитриптан и 3-кратно повишение на AUC на активния метаболит. Затова, максималният прием на 5 mg золмитриптан за 24 часа се препоръчва при пациенти, които приемат MAO-A инхибитор. Лекарствата не трябва да се прилагат едновременно, ако се прилагат дози на моклобемид по-високи от 150 mg два пъти дневно.

След прием на симетидин – общ инхибитор на P450, полуживотът на 5 mg золмитриптан се увеличава с 44%, а AUC се повишава с 48%. Освен това, полуживотът и AUC на активния N-desmethylated метаболит (183C91) се удвояват. При пациенти, лекувани със симетидин се препоръчва максимална доза 5 mg золмитриптан за 24 часа. На базата на цялостния профил за взаимодействия не може да се изключи взаимодействие със специфични инхибитори на CYP 1A2. Ето защо, същото намаление на дозата се препоръчва при съединения от този тип като флувоксамин и хинолони (например ципрофлоксацин).

Употребата на селегилин (MAO-B инхибитор) и флуоксетин (от групата на SSRI) не води до фармакокинетични взаимодействия със золмитриптан. Все пак, има съобщения за пациенти със симптоми на серетониновия синдром (включително променено съзнание, автономна нестабилност и невромускулни аномалии) след употреба на селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI) или инхибитори на обратния захват на серотонин норепинефрин (SNRI) и триптани (виж точка 4.4).

Подобно на другите 5HT<sub>1B/1D</sub> рецепторни агонисти, золмитриптан може да забави абсорбцията на други лекарствени продукти.

#### 4.6 Бременност и кърмене

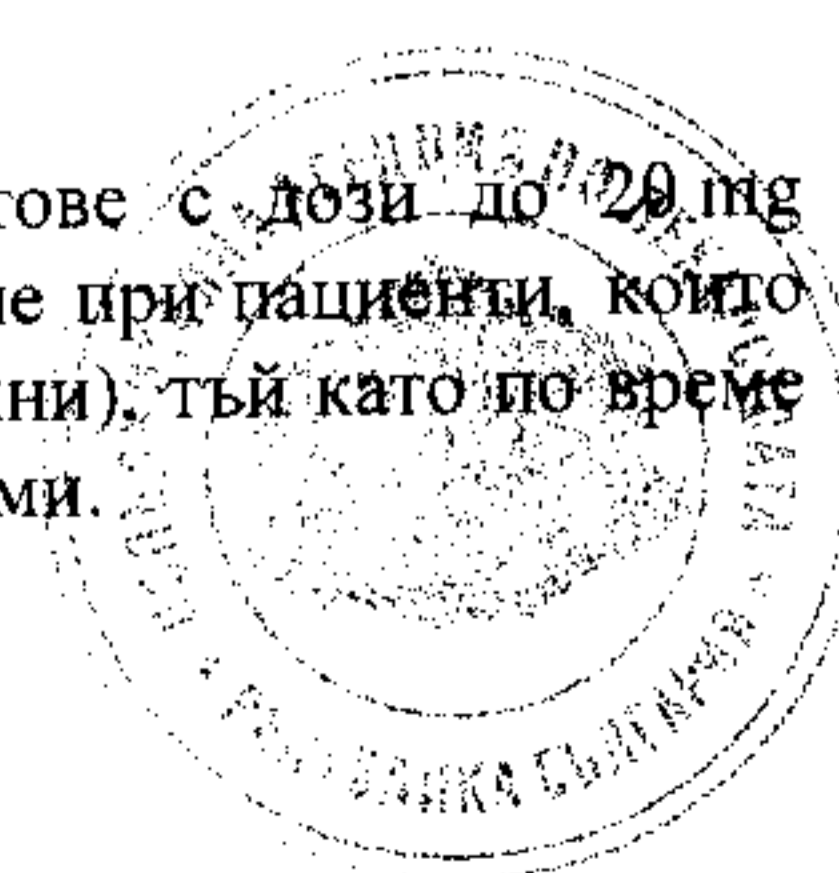
**Бременност:** Безопасността на този лекарствен продукт по време на бременност не е установена. Резултатите от опити с животни не показват директни тератогенни ефекти. Все пак, някои находки от изпитвания за ембриотоксичност показват увредена ембрионална жизнеспособност. Прилагането на золмитриптан трябва да се предприема само ако очакваната полза за майката е по-голяма от възможния риск за плода.

**Кърмене:** Проучвания сочат, че золмитриптан преминава в млякото на кърмещи животни. Няма данни, че золмитриптан преминава в човешката кърма. Затова е необходимо повишено внимание, когато золмитриптан се прилага при кърмачки. Експозицията на кърмачето трябва да бъде сведена до минимум чрез избягване на кърмене 24 часа след лечение.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В малка група от здрави индивиди при провеждане на психомоторни тестове с дози до 20 mg золмитриптан не се наблюдава значително повлияване. Препоръчва се внимание при пациенти, които трябва да извършват сложни задачи (например да шофират или работят с машини), тъй като по време на мигренозен пристъп може да настъпи замайване и да се проявят други симптоми.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции



Възможните нежелани реакции обикновено са преходни, настъпват в рамките на четири часа след дозиране, честотата им не се увеличава при многократно дозиране и отшумяват без допълнително лечение.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ), много редки ( $< 1/10,000$ ), с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

След прилагане на золмитриптан се съобщава за следните нежелани лекарствени реакции:

**Сърдечни нарушения:**

*Чести:* сърцебиене

*Нечести:* тахикардия, леко повишение в кръвното налягане. Преходно повишение на системното кръвно налягане.

*Много редки:* инфаркт на миокарда; ангина пекторис, коронарен вазоспазъм.

**Нарушения на нервната система:**

*Чести:* аномалии или нарушения на сетивата; замаяване; главоболие; хиперестезия; сънливост; топли вълни.

**Стомашно-чревни нарушения:**

*Чести:* коремна болка, гадене, повръщане, сухота в устата

*Много редки:* исхемия или инфаркт (например интестинална исхемия, интестинален инфаркт, далачен инфаркт) който може да се прояви като диария с кръв или коремна болка.

**Бъбречни и пикочни нарушения:**

*Нечести:* полиурия; често уриниране.

*Много редки:* незадържане на урина

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:**

*Чести:* мускулна слабост, миалгия

**Нарушения от общ характер и ефекти на мястото на приложение:**

*Чести:* астения; тежест; стягане; болка или напрежение в гърлото, врата, крайниците или гърдния кош.

**Нарушения на имунната система:**

*Редки:* реакции на свръхчувствителност, в това число уртикария, ангиоедем и анафилактични реакции.

Някои симптоми могат да бъдат част от самия мигренозен пристъп.

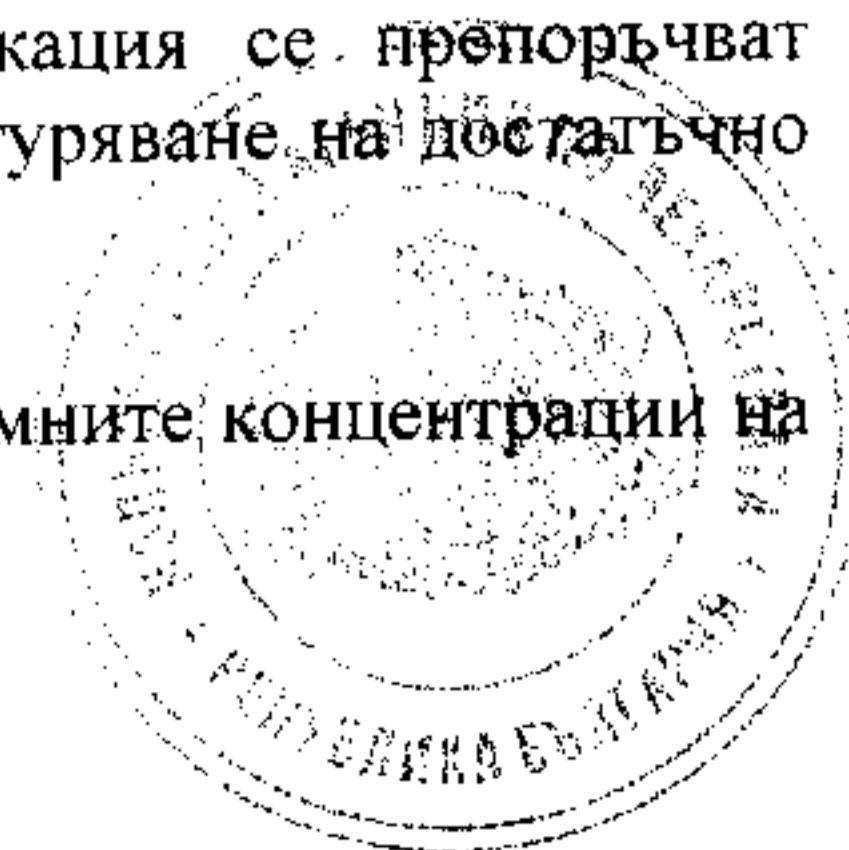
#### 4.9 Предозиране

Доброволци, които приемат еднократни перорални дози от 50 mg, обикновено изпитват седиране.

Елиминационният полуживот на золмитриптан таблетки е 2,5 до 3 часа (виж точка 5.2) и затова наблюдението на пациенти след предозиране със Золмилес таблетки, диспергиращи се в устата трябва да продължи най-малко 15 часа или докато са налице симптомите и признаците.

Няма специфичен антидот на золмитриптан. В случай на тежка интоксикация се препоръчват интензивни процедури, включително поддържане на дихателните пътища, осигуряване на достатъчно кислород и вентилация, и мониторинг на сърдечносъдовата система.

Не е известен ефекта на хемодиализата или перитонеалната диализа върху серумните концентрации на золмитриптан.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективен серотонин (5HT<sub>1</sub>) агонист, АТС код: N02CC03

Доказано е, че золмитриптан е селективен агонист на 5HT<sub>1B/1D</sub> рецептори, които предизвикват свиване на съдовете. Золмитриптан има висок афинитет към човешките рекомбинатни 5HT<sub>1B</sub> и 5HT<sub>1D</sub> рецептори, и умерен афинитет към 5HT<sub>1A</sub> рецептори. Золмитриптан няма значителен афинитет или фармакологично действие в други 5HT рецепторни подтипове (5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>) или други адренергични, хистаминови, мускаринови или допаминергични рецептори.

При животински модели приложението на золмитриптан причинява вазоконстрикция в циркулацията на каротидната артерия. Освен това експерименталните проучвания при животни показват, че золмитриптан блокира централната и периферна дейност на тригеминалния нерв с инхибиране на освобождаването на невропептиди (пептид свързан с гена на калцитонина (CGRP), вазоактивен интестинален пептид (VIP) и Субстанция P).

В клинични проучвания със золмитриптан конвенционални таблетки ефикасността става очевидна в рамките на един час и с повишаваща се ефикасност след 2 до 4 часа върху главоболието и симптомите на мигрена като гадене, фотофобия и фонофобия.

Когато се прилага като конвенционални таблетки за перорално приложение, золмитриптан показва устойчива ефикасност при мигрена с или без аура и при свързана с менструалния цикъл мигрена. Когато се прилага като конвенционални таблетки за перорално приложение, золмитриптан, ако се приема по време на аура, не предотвратява мигренозното главоболие и затова Золмилес трябва да се приема по време на фазата на главоболието при мигренозния пристъп.

Едно контролирано клинично изпитване на 696 подрастващи с мигрена не показва превъзходство на золмитриптан таблетки в дози 2,5 mg, 5 mg и 10 mg пред плацебо. Няма установена ефикасност.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

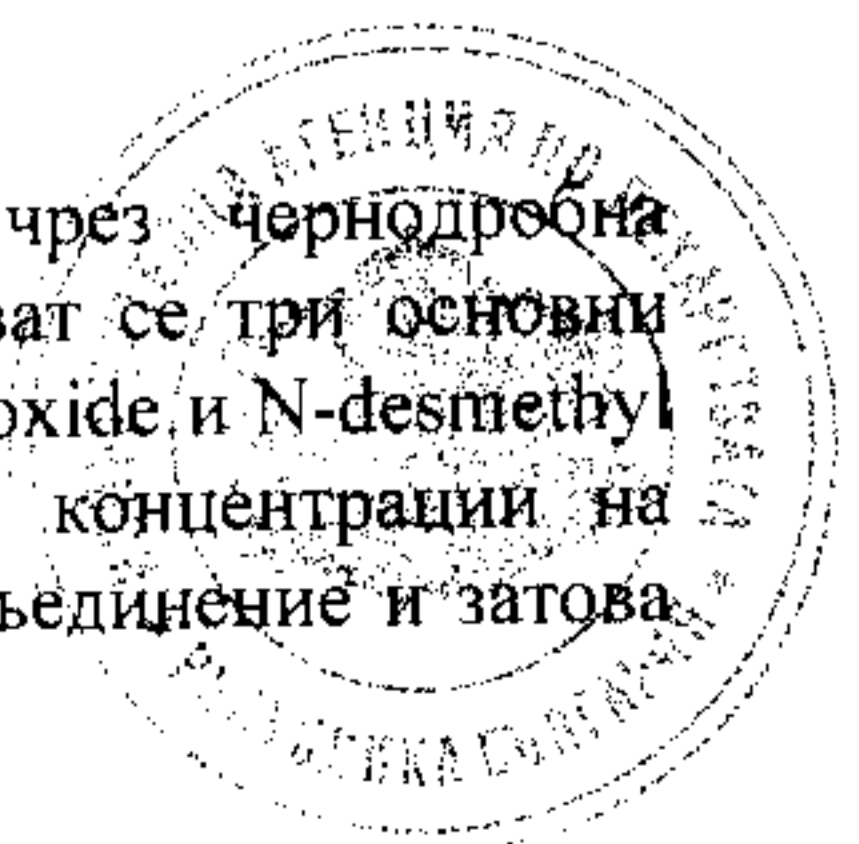
След перорално приложение на золмитриптан конвенционални таблетки, золмитриптан се абсорбира пълно и бързо (най-малко 64%). Средната абсолютна бионаличност на първоначалното съединение е приблизително 40%. Образува се и активен метаболит (N-desmethyl метаболит), който също е 5HT<sub>1B/1D</sub> рецепторен агонист и е 2 до 6 пъти по-мошен, в животински модели, от золмитриптан.

При здрави индивиди, прилаган като еднократна доза, золмитриптан и неговия активен метаболит, N-desmethyl метаболит, проявява дозо-пропорционална AUC и C<sub>max</sub> (средни пикови плазмени концентрации) при дозов диапазон от 2,5 до 50 mg. Золмитриптан се абсорбира бързо. При здрави доброволци 75% от C<sub>max</sub> се достига след 1 час, а след това плазмената концентрация на золмитриптан се поддържа приблизително на това ниво до 4-5 часа след дозиране.

Абсорбцията на золмитриптан не се влияе от храната. Няма данни за акумулиране при многократно дозиране на золмитриптан.

Плазмените концентрации на золмитриптан и неговите метаболити са по-ниски през първите 4 часа след приложение на лекарството по време на мигрена, в сравнение с период без мигрена, което подсказва забавена абсорбция, съответстваща на по-бавното изпразване на стомаха, наблюдавано при мигренозен пристъп.

Золмитриптан таблетки, диспергиращи се в устата се елиминира главно чрез чернодробна биотрансформация, последвана от екскреция на метаболитите с урината. Образуват се три основни метаболита: индолоцетна киселина (основният метаболит в плазмата и урината), N-oxide и N-desmethyl аналози. N-desmethyl метаболит е активен, докато другите не са. Плазмените концентрации на N-desmethyl метаболит са приблизително наполовина на тези на първоначалното съединение и затова



може да се очаква, че ще допринесе за терапевтичното действие на золмитриптан. Над 60% от еднократната перорална доза се екскретира в урината (основно като индолацетатен метаболит) и около 30% във фекалите главно като непроменено първоначално съединение. След интравенозно приложение средният общ плазмен клирънс е приблизително 10 ml/min/kg, от който една четвърт е бъбречния клирънс. Бъбречният клирънс надвишава скоростта на гломерулната филтрация, което показва бъбречна тубулна секреция. Обемът на разпределение след интравенозно приложение е 2,4 L/kg. Свързването с плазмените протеини на золмитриптан и N-desmethyl метаболит е малко (приблизително 25%). Средният елиминационен полуживот на золмитриптан е 2,5 до 3 часа. Полуживотите на неговите метаболити са подобни, което показва, че скоростта на тяхното елиминиране съответства на образуването им.

Бъбречният клирънс на золмитриптан и всички негови метаболити се намалява (7-8 пъти) при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави индивиди, макар че AUC на първоначалното съединение и активния метаболит са само малко по-високи (16 и 35% съответно) с увеличение от 1 час на елиминационния полуживот до 3 и 3,5 часа. Тези параметри са в диапазона на параметрите, наблюдавани при здрави доброволци.

Метаболизмът на золмитриптан се понижава в случай на чернодробно увреждане, пропорционално на степента на увреждане. AUC и  $C_{max}$  на золмитриптан се повишават с 226% и 50% съответно, а елиминационният полуживот се удължава до 12 часа при пациенти с тежко чернодробно заболяване в сравнение със здрави индивиди. Понижава се експозицията на метаболитите, включително и на активния метаболит.

Фармакокинетиката на золмитриптан при здрави пациенти в старческа възраст е подобна на тази при здрави млади доброволци.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични ефекти при изпитвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане се наблюдават само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора.

Находките от изпитвания *in vitro* и *in vivo* за генетична токсичност показват, че в условията на клинична употреба не се очакват генотоксични ефекти на золмитриптан.

При изпитвания за карциногенност при мишки и плъхове не са намерени тумори, свързани с клиничната употреба.

Подобно на другите 5HT<sub>1B/1D</sub> рецепторни агонисти, золмитриптан се свързва с меланин.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Калциев силикат

Целулоза, микрокристална

Аспартам (E951)

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Аромат на портокал (съдържа малтодекстрин (царевичен), акация (E414), аскорбинова киселина (E300), бутилхидроксианизол (E320)).

### 6.2 Несъвместимости



Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Данни за опаковката**

Блистери А/А1

Опаковки по 2, 3, 6 или 12 таблетки

Възможно е не всички опаковки да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Исландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юли 2009

