

Zomig®

M R (F)

Grunenthal Sweden

Filmdragerad tablett 5 mg

(runda, bikonvexa, rosa, märkta Z på ena sidan, 8,6 mm)

Medel mot migrän

Aktiv substans:

Zolmitriptan

ATC-kod:

N02CC03

Läkemedel från Grunenthal Sweden omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Zomig® filmdragerad tablett 2,5 mg och 5 mg

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

Vid nyinsättning vid behandling av vuxna patienter med migrän subventioneras läkemedlet endast för de patienter som inte uppnått behandlingsmålen med sumatriptan i tablettform eller när behandling med sumatriptan inte är lämplig.

Texten är baserad på produktresumé: 2022-05-12.

Indikationer

Zomig är avsett för vuxna i åldern 18 år och äldre för akut behandling av migränhuvudvärk med eller utan aura.

Kontraindikationer

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

Måttlig eller svår hypertoni och lindrig, okontrollerad hypertoni.

Denna substansklass (5HT_{1B/1D}-receptoragonister) har förknippats med koronar vasospasm och av denna anledning har patienter med ischemisk hjärtsjukdom exkluderats från de kliniska studierna. Zolmitriptan ska därför inte ges till patienter som haft hjärtinfarkt eller som har ischemisk hjärtsjukdom, koronar vasospasm (Prinzmetals angina) eller perifer kärlsjukdom, eller till patienter som har symtom eller tecken konsistenta med ischemisk hjärtsjukdom.

Samtidig administrering av ergotamin, ergotaminderivat (inklusive metysergid), sumatriptan, naratriptan och andra 5HT_{1B/1D}-receptoragonister tillsammans med zolmitriptan är kontraindicerat (se avsnitt Interaktioner).

Zolmitriptan ska inte ges till patienter med cerebrovaskulär händelse eller transitorisk ischemisk attack (TIA) i anamnesen.

Zolmitriptan är kontraindicerat hos patienter med ett kreatininclearance understigande 15 ml/min.

Dosering

Dosering

Den rekommenderade dosen av Zomig tabletter för behandling av en migränattack är 2,5 mg. Det är rekommenderat att Zomig tas vid första tecknet på migränhuvudvärk, men det är effektivt även när tabletterna tas i ett senare skede.

Om migränsymtomen återkommer inom 24 timmar efter ett initialt svar kan en andra dos tas. Om en andra dos krävs, bör den inte tas inom 2 timmar efter den initiala dosen. Om patienten inte svarar på den första dosen är det osannolikt att en andra dos hjälper för samma attack.

Om en patient inte får tillfredsställande lindring med dosen 2,5 mg, kan dosen 5 mg övervägas för kommande attacker.

Den totala dygnsdosen får inte överstiga 10 mg. Mer än 2 doser av Zomig får inte tas under en 24-timmarsperiod.

Zomig är inte indicerat för profylax av migrän.

Pediatrisk population

Användning till barn (under 12 år)

Säkerhet och effekt för zolmitriptan tabletter för barn i åldern från födseln upp till 12 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Användning av Zomig till barn rekommenderas därför inte.

Ungdomar (12-17 år)

Effekten för Zomig tabletter för barn i åldern 12 till 17 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt Farmakodynamik,

men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Användning av Zomig tabletter till ungdomar rekommenderas därför inte.

Särskilda populationer

Patienter över 65 år

Säkerhet och effekt för zolmitriptan hos personer över 65 år har inte fastställts. Användning av Zomig till äldre rekommenderas därför inte.

Nedsatt leverfunktion

Metaboliseringen av zolmitriptan är reducerad hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik). För patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas en maximal dos av 5 mg under 24 timmar. Emellertid är det inte nödvändigt med dosjustering för patienter med lätt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering krävs inte för patienter med kreatininclearance över 15 ml/min (se avsnitt Kontraindikationer och avsnitt Farmakokinetik).

Interaktioner som kräver dosjustering: (se avsnitt Interaktioner)

För patienter som tar MAO-A-hämmare rekommenderas en maximal dos på 5 mg under 24 timmar.

En maximal dos på 5 mg zolmitriptan under 24 timmar rekommenderas till patienter som tar cimetidin.

En maximal dos på 5 mg zolmitriptan under 24 timmar rekommenderas till patienter som tar specifika CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin och kinoloner (t.ex. ciprofloxacin).

Administreringssätt

Tabletterna bör sväljas hela och med vatten.

Varningar och försiktighet

Zolmitriptan får endast användas när en tydlig diagnos på migrän har fastställts. Liksom vid övrig akut migränbehandling bör andra potentiellt allvarliga neurologiska tillstånd uteslutas innan man behandlar huvudvärk hos patienter som inte tidigare fått diagnosen migrän eller migränpatienter med atypiska symtom. Zolmitriptan är inte indicerat vid hemiplegisk migrän, basilarismigrän eller oftalmoplegisk migrän. Stroke och andra cerebrovaskulära händelser har rapporterats för patienter som behandlas med 5HT_{1B/1D}-agonister. Det bör noteras att migränpatienter kan riskera att drabbas av vissa cerebrovaskulära händelser.

Zolmitriptan ska inte ges till patienter med symptomgivande WPW-syndrom (Wolff-Parkinson-White) eller arytmier associerade med andra accessoriska ledningsbanor i hjärtat.

Liksom med andra 5HT_{1B/1D}-agonister har koronar vasospasm, angina pectoris och hjärtinfarkt rapporterats i mycket sällsynta fall. För patienter med riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom (t.ex. rökning, hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, hereditet) bör en kardiovaskulär utvärdering göras innan behandling med zolmitriptan inleds (se avsnitt Kontraindikationer). Detta bör speciellt beaktas för postmenopausala kvinnor och män över 40 år med dessa riskfaktorer. Utvärderingen kan dock inte identifiera alla

patienter med hjärtsjukdom och i mycket sällsynta fall har hjärthändelser förekommit hos patienter utan underliggande hjärt-kärlsjukdom.

Liksom med andra 5HT_{1B/1D}-receptoragonister har en känsla av tyngd eller tryck eller en stramande känsla över prekordiet (se avsnitt Biverkningar) rapporterats efter administrering av zolmitriptan. Om patienten får bröstsmärtor eller symtom som kan tala för ischemisk hjärtsjukdom, bör inte ytterligare doser zolmitriptan tas förrän lämplig medicinsk utredning gjorts.

Liksom med andra 5HT_{1B/1D}-agonister har övergående höjning av systemiskt blodtryck rapporterats hos patienter med och utan hypertoni i anamnesen. I mycket sällsynta fall har dessa ökningar av blodtrycket varit förknippade med signifikanta kliniska händelser. Den rekommenderade dosen av zolmitriptan ska inte överskridas.

Serotoninsyndrom har rapporterats vid samtidig användning av triptaner och serotonerga läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Serotoninsyndrom är ett potentiellt livshotande tillstånd och diagnos är trolig när (i närvaro av ett serotonergt läkemedel) något av följande observeras:

- Spontan klonus.
- Inducerbar eller okulär klonus med agitation eller diafores.
- Tremor och hyperreflexi.
- Hypertoni och kroppstemperatur >38°C och inducerbar eller okulär klonus.

Om samtidig behandling med Zomig och ett SSRI- eller SNRI-preparat är nödvändig rekommenderas noggrann observation av patienten, speciellt vid behandlingsstart och dosökningar (se avsnitt Interaktioner).

Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring. Behandlingen beror på typen och allvarlighetsgraden av symtomen.

Långvarig behandling med någon typ av smärtstillande medel mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om denna situation föreligger eller misstänks bör medicinskt råd ges och behandlingen bör sättas ut. Diagnosen huvudvärk till följd av överanvändning av läkemedel bör misstänkas hos patienter med frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av huvudvärksmedicin.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

Interaktioner

Interaktionsstudier har utförts med koffein, ergotamin, dihydroergotamin, paracetamol, metoklopramid, pizotifen, fluoxetin, rifampicin och propranolol. Inga kliniskt relevanta skillnader vad gäller farmakokinetiken för zolmitriptan eller dess aktiva metabolit har noterats.

Data från friska frivilliga tyder inte på någon farmakokinetisk eller kliniskt signifikant interaktion mellan zolmitriptan och ergotamin. Teoretiskt finns det emellertid en ökad risk för koronar vasospasm, och samtidig administrering är därför kontraindicerad. Det bör gå minst 24 timmar efter användning av läkemedel innehållande ergotamin innan zolmitriptan ges. Omvänt bör minst 6 timmar förflyta efter användning av zolmitriptan innan ergotamin-innehållande läkemedel ges (se avsnitt Kontraindikationer).

Efter administrering av moklobemid, en specifik MAO-A-hämmare, sågs en liten ökning (26 %) av AUC för zolmitriptan och en trefaldig ökning av AUC för den aktiva metaboliten. Därför rekommenderas ett maximalt intag av 5 mg zolmitriptan under 24 timmar till patienter som tar en MAO-A -hämmare. Dessa läkemedel ska inte ges samtidigt om moklobemid ges i en dos högre än 150 mg 2 gånger per dag.

Efter administrering av cimetidin, en generell P450-hämmare, ökade halveringstiden för zolmitriptan med 44 % och AUC ökade med 48 %. Dessutom fördubblades halveringstiden och AUC för den aktiva, N-desmetylerade metaboliten (N-desmetylzolmitriptan). En maximal dos av 5 mg zolmitriptan under 24 timmar rekommenderas till patienter som tar cimetidin. Baserat på den totala interaktionsprofilen kan interaktioner med specifika CYP1A2-hämmare inte uteslutas, och därför rekommenderas samma dosreduktion vid användning av föreningar av denna typ, såsom fluvoxamin och kinoloner (t.ex. ciprofloxacin).

Selegilin (MAO-B-hämmare) och fluoxetin (SSRI) ledde inte till några farmakokinetiska interaktioner med zolmitriptan. Det finns dock rapporter som beskriver patienter med symtom som

överensstämmer med serotonergt syndrom (inkluderande förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och triptaner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Biverkningar kan vara vanligare vid samtidig användning av triptaner och naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*).

Liksom med andra 5HT_{1B/1D}-receptoragonister kan zolmitriptan fördröja absorptionen av andra läkemedel.

Samtidig administrering av andra 5HT_{1B/1D}-agonister inom 24 timmar efter behandling med zolmitriptan bör undvikas. Likaledes bör administrering av zolmitriptan inom 24 timmar efter användning av andra 5HT_{1B/1D}-agonister undvikas.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel vid användning hos gravida kvinnor har inte fastställts. Utvärderingen av djurstudier har inte visat tecken på direkt teratogena effekter. Vissa fynd från embryotoxicitetsstudier tyder dock på nedsatt livsduglighet hos embryon. Administrering av zolmitriptan ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern är större än de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Studier har visat att zolmitriptan passerar över i mjölken hos lakterande djur. Det finns inga data för passage av zolmitriptan till bröstmjölk hos människa. Försiktighet ska därför iakttas när zolmitriptan ges till ammande kvinnor. Amning bör undvikas under 24 timmar efter behandling för att minimera exponeringen av barnet.

Trafik

Zomig har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Hos en liten grupp friska frivilliga sågs ingen signifikant försämring av prestationsförmågan i psykomotoriska tester där zolmitriptan gavs i doser upp till 20 mg. Försiktighet rekommenderas för patienter som utför kvalificerade uppgifter (t.ex. kör bil eller använder maskiner) eftersom trötthet och andra symtom kan uppträda under en migränattack.

Biverkningar

Eventuella biverkningar är vanligen övergående, uppträder i regel inom 4 timmar efter dosering, ökar inte i frekvens vid upprepad dosering och försvinner spontant utan ytterligare behandling.

Följande definitioner gäller för incidensen av biverkningar: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i avtagande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats efter administrering av zolmitriptan:

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner inkluderande urtikaria, angioödem och anafylaktiska reaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Onormal eller rubbad sinnesförnimmelse; Yrsel; Huvudvärk; Hyperestesi; Parestesier; Somnolens; Värmekänsla
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Takykardi
	Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt; Angina pectoris; Koronar vasospasm
Blodkärl	Mindre vanliga	Lätt blodtrycksförhöjning; Övergående höjning av systemiskt blodtryck
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärta; Illamående; Kräkningar; Muntorrhet; Dysfagi
	Mycket sällsynta	

		Ischemi eller infarkt (t.ex. intestinal ische mi, intestinal infarkt, mjältinfarkt), vilket kan uppträda som blodig diarré eller buksmärtor
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelsvaghet; Myalgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Polyuri; Ökad urineringsfrekvens
	Mycket sällsynta	Akuta urinträngningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni; Tyngdkänsla, åtstramningskänsla, smärta eller tryck i svalg, hals, extremiteter eller bröstorg.

Vissa av symtomen kan utgöra en del av själva migränattacken.

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

Frivilliga som fick orala singeldoser av 50 mg zolmitriptan upplevde vanligen sedering.

Elimineringshalveringstiden för zolmitriptan tabletter är 2,5-3 timmar (se avsnitt Farmakokinetik) varför monitorering av en patient efter en överdos av zolmitriptan bör fortsätta under åtminstone 15 timmar eller så länge som symtom kvarstår.

Det finns ingen specifik antidot till zolmitriptan. Vid svår intoxikation rekommenderas intensivvårdsbehandling inkluderande säkerställande och upprätthållande av öppna luftvägar, säkerställande av adekvat syresättning och andning, samt monitorering och understödjande behandling av hjärt-kärlsystemet.

Det är inte känt vilken effekt hemodialys eller peritonealdialys har på serumkoncentrationen av zolmitriptan.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Zolmitriptan har visats vara en selektiv agonist till 5HT_{1B/1D}-receptorer som medierar vaskulär kontraktion. Zolmitriptan har hög affinitet till humana rekombinanta 5HT_{1B}- och 5HT_{1D}-receptorer, men ringa affinitet till 5HT_{1A}-receptorer. Zolmitriptan har ingen

signifikant affinitet eller farmakologisk aktivitet vad gäller andra 5HT-receptorsubtyper (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) eller adrenerga, histaminerga, muskarinerga eller dopaminerga receptorer.

Farmakodynamisk effekt

I djurmodeller ger administrering av zolmitriptan vasokonstriktion av cirkulationen i arteria carotis. Dessutom tyder djurexperimentella studier på att zolmitriptan hämmar såväl central som perifer aktivitet i trigeminusnerven med hämning av neuropeptidfrisättning (kalcitoningenrelaterad peptid (CGRP), vasoaktiv intestinal peptid (VIP) och substans P).

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier är effekten påtaglig efter en timme. Därefter ökar effekten på huvudvärk och andra migränsymtom såsom illamående, fotofobi och fonofobi under 2-4 timmar.

Zolmitriptan har jämförbar effekt vid migrän, såväl med som utan aura, och vid migrän i samband med menstruation. Om zolmitriptan tas under aurafasen har det inte visats att det kan förhindra migränhuvudvärk, och därför ska Zomig tas under huvudvärksfasen av migränattacken.

Pediatrisk population

En kontrollerad klinisk studie med 696 ungdomar med migrän kunde inte visa överlägsenhet hos zolmitriptan tabletter i doserna 2,5 mg, 5 mg och 10 mg jämfört med placebo. Effekt kunde inte påvisas.

Farmakokinetik

Absorption

Zolmitriptan absorberas snabbt och väl (minst 64 %) efter oral administrering till människa. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten av modersubstansen är cirka 40 %.

När zolmitriptan och dess aktiva metabolit, N-desmetylmetaboliten, gavs som singeldos till friska försökspersoner uppvisade de dosproportionalitet vad gäller AUC och $C_{\max}$ i dosintervallet 2,5-50 mg. Absorptionen av zolmitriptan är snabb. Hos friska frivilliga uppnås 75 % av $C_{\max}$ inom 1 timme, och koncentrationen av zolmitriptan i plasma kvarstår sedan i stort sett på denna nivå under 4-5 timmar efter dosering. Absorptionen av zolmitriptan påverkas inte av födointag. Det finns ingen evidens för att zolmitriptan ackumuleras vid upprepad dosering.

Plasmakoncentrationen av zolmitriptan och dess metaboliter är lägre under de första 4 timmarna efter administrering av läkemedlet under en migränattack jämfört med en migränfri period. Detta tyder på fördröjd absorption, vilket är konsistent med den långsammare magsäckstömning som observerats under en migränattack.

Distribution

Distributionsvolymen efter intravenös administrering är 2,4 l/kg. Plasmaproteinbindning av zolmitriptan och N-desmetylmetaboliten är låg (cirka 25 %).

Metabolism

Metabolism av zolmitriptan är beroende av CYP1A2 och den aktiva metaboliten N-desmetylzolmitriptan metaboliseras via enzysystemet monoaminoxidas (MAOA).

Det finns tre huvudmetaboliter: indolättiksyra (huvudmetaboliten i plasma och urin) samt N-oxid- och N-desmetylanalogerna. Den

N-desmetylerade metaboliten är aktiv, medan de övriga inte är det. N-desmetylmetaboliten är också en 5HT_{1B/1D}-receptoragonist och är 2 till 6 gånger så potent, i djurmodeller, som zolmitriptan. Plasmakoncentrationen av N-desmetylmetaboliten är ungefär hälften av den för moderföreningen, varför den därför kan förväntas bidra till Zomigs terapeutiska verkan.

Eliminering

Zolmitriptan elimineras huvudsakligen genom metabolism i levern, följt av utsöndring av metaboliterna i urinen. Mer än 60 % av en oral singeldos utsöndras via urinen (huvudsakligen som indolättiksyrametaboliten) och cirka 30 % i feces, främst såsom oförändrad moderförening.

Efter intravenös administrering är medelvärdet för totalt plasmaclearance cirka 10 ml/min/kg, varav en fjärdedel är renal clearance. Renal clearance är större än glomerulusfiltrationen vilket tyder på en tubulär sekretion. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden för zolmitriptan är 2,5-3 timmar. Halveringstiderna för metaboliterna är likartade, vilket tyder på att deras eliminering begränsad av bildningshastigheten.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Renal clearance för zolmitriptan och samtliga metaboliter var reducerad (7-8 gånger) hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga. AUC för moderföreningen och den aktiva metaboliten var dock endast

något förhöjda (16 % respektive 35 %) och halveringstiden var förlängd med 1 timme, till 3-3,5 timmar. Dessa parametrar ligger inom de intervall som ses hos friska individer.

Nedsatt leverfunktion

En studie för att utvärdera effekten av nedsatt leverfunktion på zolmitriptans farmakokinetik visade att AUC och $C_{\max}$ ökade med 94 % respektive 50 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och med 226 % respektive 47 % hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga.

Exponeringen för metaboliterna, inklusive den aktiva metaboliten, minskade. För den aktiva metaboliten N-desmetylzolmitriptan reducerades AUC och $C_{\max}$ med 33 % respektive 44 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och med 82 % respektive 90 % hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Äldre

Farmakokinetiken för zolmitriptan hos äldre friska personer liknar den hos yngre friska frivilliga.

Prekliniska uppgifter

I studier efter singeldos eller upprepade doser sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Fynd vid gentoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* visar att gentoxiska effekter av zolmitriptan inte ska förväntas vid de förhållanden som råder vid klinisk användning.

Inga tumörer, som är relevanta för den kliniska användningen, sågs vid karcinogenicitetsstudier utförda på mus och råttor.

Liksom övriga 5HT_{1B/1D}-receptoragonister binds zolmitriptan till melanin.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En 2,5 mg filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg zolmitriptan.

En 5 mg filmdragerad tablett innehåller 5 mg zolmitriptan.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En 2,5 mg filmdragerad tablett innehåller 100 mg laktos.

En 5 mg filmdragerad tablett innehåller 200 mg laktos.

Förteckning över hjälpämnen

Laktos, vattenfri

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstärkelseglykolat (Typ A)

Magnesiumstearat

Hypromellos

Makrogol (400 och 8 000)

Järnoxid (E172: gul – 2,5 mg tabletter, röd – 5,0 mg tabletter)

Titandioxid (E171)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Zolmitriptan

Miljörisk: Användning av zolmitriptan har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Zolmitriptan bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Zolmitriptan har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$$PEC/PNEC = 1.15 \times 10^{-3} \mu\text{g/L} / 100 \mu\text{g/L} = 1.15 \times 10^{-5}$$

$$PEC/PNEC \leq 0.1$$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is based on following data:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$PEC (\mu\text{g/L}) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2019, data from IQVIA

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization,

hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (default, Ref. 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10
(default, Ref. 1)

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg).

A = 7.66 kg

R = 0

PEC = $1.5 \times 10^{-6} \times 7.66 \times (100-0) = 1.15 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$

Ecotoxicity data

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
ErC50 - Based on Growth	<i>Pseudokirchneriella</i>	Green Alga	OECD 201	72 h	160 mg/L	2
NOEC - Based on Growth	<i>subcapitata</i> (formerly known as <i>Selenastrum capricornutum</i>)				100 mg/L	
LOEC - Based on Growth					320 mg/L	
E _B C50 - Based on Biomass					90 mg/L	
NOEC - Based on Biomass					32 mg/L	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
LOEC - Based on Biomass					56 mg/L	
EC50 - Based on Immobilisation	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	US FDA Technical Assistance Document 4.08	48 h	250 mg/L	3
NOEC - Based on Immobilisation & Abnormality					130 mg/L	
LOEC - Based on Overall Endpoints	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 211	21 d	33 mg/L	4
NOEC - Based on Overall Endpoints				21 d	10 mg/L	
NOEC - Based on Overall Endpoints	<i>Chironomus riparius</i>	Midge	OECD 218	28 d	100 mg/kg dry weight	5

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
LOEC - Based on Overall Endpoint s					320 mg/kg dry weight	
NOEC - Based on Overall Endpoint s	<i>Pimephales promelas</i>	Fathead Minnow	OECD 210	32 d	1.0 mg/L	6
LOEC - Based on Overall Endpoint s			OECD 210		>1.0 mg/L	
EC50 - Based on Activate d Sludge Respirati on Inhibi tion	-	-	OECD 209	30 min	1728 mg/L	7
EC50 - Based on Activate d Sludge Respirati on Inhibi tion			OECD 209	3 h	1080 mg/L	

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Long-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. The PNEC is based on the early life stage to fathead minnow (*Pimephales promelas*), the most sensitive species, and an assessment factor of 10 is applied, in accordance with EMA guidance (Ref. 8).

$$\text{PNEC} = 1000/10 \text{ }\mu\text{g/L} = 100 \text{ }\mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$\text{PEC/PNEC} = 1.15 \times 10^{-3} \text{ }\mu\text{g/L}/100 \text{ }\mu\text{g/L} = 1.15 \times 10^{-5}$ i.e. $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$, thus the risk phrase ‘Use of zolmitriptan has been considered to result in insignificant environmental risk’ is assigned.

In Swedish: “Användning av zolmitriptan har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan” under the heading “Miljörisk”.

Environmental Fate Data

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref.
Distribution	OECD 107	1000 mg/L	-		9

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref.
Coefficient Octanol Water				Log D = -1.20 @ pH 5 Log D = -1.29 @ pH 7 Log D = 0.84 @ pH 9	
Percentage Mineralisation	US FDA Technical Assistance Document 3.11 OECD 301B	< 10 mg Carbon/L	28 d	1 %	10
Percentage Mineralisation	US FDA Technical Assistance Document 3.12	0.64 mg Carbon / kg soil	76 d	28.7% in Sandy Loam Soil 14.3% in Sandy Clay Loam Soil 18.8 % in Loamy Soil	11
			-	T _{1/2} = 192 d in	

Endpoint	Method	Test Substance Concentra tion	Time	Result	Ref.
Biodegrad ation Half-life				Sandy Loam Soil T1/2 = 388 d in Sandy Clay Loam Soil T1/2 = 225 d in Loamy Soil	
Dissipatio n Half-Life	OECD 308	0.1 mg/L (Nominal)	-	T1/2 <2 d in High Organic Matter Sediment & Water. T1/2 <14 d in Low Organic Matter Sediment & Water	12
Mineralisat ion Half-life				T1/2 = 220 d in High Organic Matter	

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref.
				Sediment & Water. T1/2 = 116 d in Low Organic Matter Sediment & Water	
Percentage Hydrolysis	OECD 111	-	120 h	<10% @ pH 5 or 7 28% @ pH 9	13
Hydrolysis Half-Life	-	-	-	T1/2 ≥ 1 year (Estimated) @ pH 5 or 7	

Biotic degradation

Zolmitriptan is not readily biodegradable (ref 11) and is hydrolytically stable (ref 13). However, it is predicted to degrade within aquatic sediment systems (ref 12). In both test systems (high and low organic carbon), zolmitriptan was rapidly lost from the aqueous phase through dissipation into the sediment phase and degradation. The dissipation half-lives from the water being <2

days in the high organic carbon test system, and <14 days in the low organic carbon test system. The following extraction scheme was used:

Time-point (Day of sampling)	1st extract on	2nd extract ion	3rd extract ion	4th extract ion	5th extract ion
	% of applied radioactivity				
0	Acetone + 5% ammonia	NA	NA	NA	NA
2	Acetone + 5% ammonia	NA	NA	NA	NA
6	Acetone + 5% ammonia	SDS at 24 g/L + 5% ammonia	SDS at 24 g/L + 5% ammonia	SDS at 24 g/L + 5% ammonia	NA
14	RO water	Acetone + 5% ammonia	SDS at 24 g/L + 5% ammonia	SDS at 24 g/L + 5% ammonia	SDS at 24 g/L + 5% ammonia
42	THF + 5% ammonia	THF + 5% ammonia	SDS at 24 g/L in RO water	SDS at 24 g/L in RO water	NA
99	THF + 5% ammonia	SDS at 24 g/L in THF + 5% ammonia	SDS at 24 g/L in THF + 5% ammonia	NA	NA

SDS: sodium dodecyl sulphate, THF: tetrahydrofuran, RO water: reverse osmosis water, NA: not applicable (not performed)

Despite considerable attempts to extract this radioactivity, on Day 99, 60 and 32% of the applied radioactivity remained bound to the sediment residue in the high and low organic sediments, respectively. A large amount of mineralisation was observed in both test systems. The mineralisation half-lives were 116 days in the low organic carbon test system, and 220 days high organic carbon test system.

Critically, specific zolmitriptan analysis of sediment and overlying water samples indicated that even at day 0 the extractable radioactivity present as zolmitriptan in overlying water and sediment combined was equivalent to 42 and 47% of applied radioactivity in the high and low organic matter systems respectively.

Day 14 Water Phase:

By day 14 total radioactivity in the overlying water was equivalent to 21 and 32 % of applied radioactivity in high and low organic carbon systems respectively. However, no further specific zolmitriptan analysis is available from the water phase, thus it could be conservatively assumed that 100% of the radioactivity present is therefore attributable to zolmitriptan.

Day 14 Sediment Phase:

In the sediment extracts specific zolmitriptan analysis was conducted throughout the study. At day 14, the specific analysis indicated that 4 and 2 % of applied radioactivity was attributable to zolmitriptan in high and low organic carbon sediments respectively.

Therefore, even considering a highly conservative view that 100% of the measured radioactivity in the overlying water at day 14

remained as zolmitriptan (unlikely given day 0 results), the total system radioactivity attributable to zolmitriptan would be equivalent to 25 and 34 % of the applied radioactivity in high and low organic carbon systems respectively at day 14.

In this case, the total system half-life was not reported; however, as detailed above, the report shows that total amount of radioactivity, attributable to zolmitriptan in the water and sediment extract combined, is <50% after 14d in both the high- and low-organic carbon test systems. The Fass.se guidance indicates that the persistence criteria should be based on loss of parent material and therefore both water/sediment systems would fulfil the <32d DT₅₀ criteria (Table 7 in Ref 1).

The data produced in this study show that Zolmitriptan was degradable in both test systems.

Therefore, it is considered justified to assign this substance the risk phrase: 'Zolmitriptan is degraded in the environment'.

In Swedish: "Zolmitriptan bryts ned i miljön." under the heading "Nedbrytning".

Bioaccumulation

The Log D was determined at different pH values (Ref 9):

pH	Log D
5	-1.20
7	-1.29
9	0.84

Since $\text{Log } D < 4$, zolmitriptan has low potential to bioaccumulate and the phrase 'Zolmitriptan has low potential for bioaccumulation' is assigned.

In Swedish: "Zolmitriptan har låg potential att bioackumuleras" under the heading "Bioackumulering".

Physical Chemistry Data

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	Ref.
Dissociation Constant	Potentiometric Method	-	$\text{pK}_a = 9.64$	8
Solubility Water	OECD 105	pH 5, 7 or 9	$>1300 \text{ mg/L}$	14
Soil Adsorption Coefficient	US FDA Technical Assistance Document 3.08	Sandy Loam Soil, pH 6.7	$\text{K}_{oc} = 1296$	15
		Sandy Clay Loam Soil, pH 5.4	$\text{K}_{oc} = 1962$	
		Loamy Soil, pH 6.1	$\text{K}_{oc} = 1431$	
Soil Distribution Coefficient		Sandy Loam Soil, pH 6.7	$\text{K}_d = 27.2$	
		Sandy Clay Loam Soil, pH 5.4	$\text{K}_d = 43.2$	
		Loamy Soil, pH 6.1	$\text{K}_d = 133$	

Metabolism

Over 60% of a single oral dose is excreted in the urine (mainly as the indoleacetic acid metabolite) and about 30% in faeces mainly as unchanged parent compound (ref 16).

References

- 1. Environmental Classification of Pharmaceuticals in www.fass.se**
– Guidance for Pharmaceutical Companies. (2012).
https://www.fass.se/pdf/Environmental_classification_of_pharmace
- 2. Zolmitriptan: Toxicity to the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*.**
Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BR0111.
February 2010
- 3. No: WPT/95/283**
311C90: Static Acute Toxicity to *Daphnia magna*. GWRD Study Number. K21133.
ABC Laboratories (Europe) Ltd. September 1996
- 4. Zolmitriptan: Chronic toxicity to *Daphnia magna*.**
Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BR0136.
August 2010
- 5. [14C] Zolmitriptan: Determination of the effects in a water-sediment system on the emergence of *Chironomus riparius* using spiked sediment.**
Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BR0298. October 2010
- 6. Zolmitriptan: Determination of effects on the Early-Life Stage of the fathead minnow (*Pimephales promelas*).**

Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BR0117. September 2010

7. Report No: WPT/95/283-70001

311C90: Activated Sludge Respiration Inhibition Test. ABC Laboratories (Europe) Ltd. August-1996

8. ECHA, European Chemicals Agency.

2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.

http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa

9. **Zolmitriptan: Determination of n-octanol water partition coefficient.**

Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BR0130

April 2010

10. Report No: WPT/95/283-70004

14C-311C90: Aerobic Biodegradation in Water.

ABC Laboratories (Europe) Ltd.

September 1996

11. Report No: WPT/95/283

14C-311C90: Aerobic Biodegradation in Soils. GWRD Study Number. K21133.

ABC Laboratories (Europe) Ltd.

September 1996

12. **[14C]Zolmitriptan: Aerobic transformation in aquatic sediment systems.**

Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BR0145

October 2010

13. **Zolmitriptan: Hydrolysis as a Function of pH - Preliminary Study Results Summary.**

Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report
BR0110

December 2009

14. Zolmitriptan: Water Solubility (Shake Flask Method).

Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report
BR0109.

November 2009

15. Report No: WPT/95/283

14C-311C90: Soil Adsorption-Desorption.

ABC Laboratories (Europe) Ltd.

August 1996

16. Investigator's Brochure ZOMIG™ Nasal Spray (Zolmitriptan).

AstraZeneca. 10th edition, October 2016.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerade tabletter

Runda, bikonvexa, gula eller rosa filmdragerade tabletter innehållande 2,5 mg och 5 mg zolmitriptan. Tabletterna är präglade med bokstaven "Z" på ena sidan.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 2,5 mg (runda, bikonvexa, gula, märkta Z på ena sidan, 8,6 mm)

18 styck blister, 717:60, (F)

3 styck blister, *tillhandahålls ej*

6 styck blister, *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 5 mg (runda, bikonvexa, rosa, märkta Z på ena sidan, 8,6 mm)

18 styck blister, 584:12, (F)

6 styck blister, *tillhandahålls ej*