

1. LEGEMIDLETS NAVN

Migea 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg tolfenamsyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit, oval, konveks tablett med delestrek og merket med "FM7" og "GEA" på den ene siden.

Tabletten har delestrek men skal ikke deles.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjon

Behandling av akutte migreneanfall.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se punkt 4.4).

Voksne

200 mg når de første symptomer på et akutt migreneanfall starter. Behandlingen kan gjentas en gang etter 1-2 timer dersom det ikke er oppnådd tilfredsstillende effekt.

Maksimum anbefalt daglig dose er 400 mg.

Barn

Tolfenamsyre anbefales ikke brukt til barn, da det ikke har vært gjort noen studier på denne populasjonen.

Eldre

Normal voksen dose.

Administrasjonsmåte

Tabletten tas med litt vann. Bør svelges hele.

4.3. Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- tidligere erfaring med astmaanfall, urtikaria eller akutt rhinitt assosiert med acetylsalisylsyre (aspirin) eller andre ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler.
- tidligere erfaring med gastrointestinale blødninger eller perforasjoner i forbindelse med NSAID-behandling, eller andre blødningsforstyrrelser.
- tidligere erfaring med, eller aktivt peptisk- eller intestinalsår (to eller flere episoder med påvist sår eller blødning).
- alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

- alvorlig hjertesvikt.
- tredje trimester av graviditeten.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Uønskede bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se punkt 4.2, og gastrointestinal og kardiovaskulær risiko nedenfor).

Som for andre NSAIDs, skal tolfenamsyre brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Tolfenamsyre skal kun brukes etter en omhyggelig avveining av nytte/risiko hos pasienter med

- akutt intermitterende porfyri
- systemisk lupus erytematosus samt hos de med “mixed connective tissue disease” (MCTD).

Spesiell medisinsk overvåkning er nødvendig

- rett etter større kirurgiske inngrep
- hvor det er sannsynlighet for blødning ved samtidig bruk av tolfenamsyre og orale antikoagulantia.

Gastrointestinal blødning, sårdannelser og perforasjon

I forbindelse med bruk av NSAIDs er det rapportert om gastrointestinale blødninger, sår og perforasjon, som i noen tilfeller har vært dødelige. Dette har skjedd på vilkårlige tidspunkt i behandlingsforløpet, med eller uten forvarsel eller tidligere alvorlige plager.

Risikoen for gastrointestinal blødning, sår eller perforasjoner øker med høyere doser NSAID hos pasienter med tidligere sår, særlig hvis såret har vært komplisert med blødning eller perforasjon (se pkt.4.3), og hos eldre. Slike pasienter bør starte behandlingen med laveste tilgjengelige dose. Kombinasjonsbehandling med beskyttende midler (som misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes til disse pasientene, og for pasienter som har behov for laveste dose acetylsalisylsyre eller andre legemidler som kan øke risikoen for gastrointestinale hendelser (se nedenfor og punkt 4.5). Pasienter, særlig eldre, med tidligere gastrointestinal toksisitet, bør rapportere alle abdominale symptomer (særlig gastrointestinal blødning) – spesielt under oppstart av behandlingen. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som samtidig benytter legemidler som kan øke faren for sår eller blødning, for eksempel orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) eller midler med platehemmende effekt som acetylsalisylsyre (se punkt 4.5).

Hvis det oppstår gastrointestinale blødninger eller sår hos pasienter som får Migea skal behandlingen straks avsluttes.

NSAIDs skal gis med forsiktighet til pasienter med gastrointestinal sykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom) fordi deres tilstand kan forverres (Se punkt 4.8).

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

Monitorering og veiledning er nødvendig for pasienter som tidligere har hatt hypertensjon og/eller mild til moderat hjertesvikt, fordi væskeretensjon og ødem er rapportert under behandling med NSAIDs.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av visse NSAIDs (spesielt i høye doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en liten økning i risiko for arterielle tromboser (for eksempel hjerteinfarkt eller hjerneslag). Det finnes ikke tilstrekkelig data til å utelukke en slik risiko for tolfenamsyre.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon, hjertesvikt, kjent iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom, og/eller cerebrovaskulær sykdom bør bare behandles med tolfenamsyre etter nøye vurdering. Tilsvarende vurdering bør gjøres før oppstart av langtidsbehandling hos pasienter med

risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (for eksempel hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking).

Behandling med tolfenamsyre kan maskere feber.

Dersom symptomene varer mer enn 48 timer, på tross av behandling, skal pasienten undersøkes av lege.

Dersom det oppstår dysuri under behandlingen, anbefales økt inntak av væske, se avsnitt 4.8

Barn under 12 år skal ikke bruke tolfenamsyre, da det ikke finnes data for dosering og sikkerhet.

Eldre

Eldre får oftere bivirkninger ved bruk av NSAIDs, særlig gastrointestinale blødninger og perforasjon som kan være dødelig (se punkt 4.2), nyre-, lever- og hjertesvikt. Disse pasientene bør følges opp nøye når de bruker tolfenamsyre eller et annet NSAID.

Det er rapportert om meget sjeldne tilfeller av alvorlig, i noen tilfeller dødelige, hudlidelser som eksfoliativ dermatitis, Stevens Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse i forbindelse med bruk av NSAIDs (se pkt. 4.8). Det ser ut som om pasienter er mest utsatt for disse bivirkningene tidlig i behandlingen, i de fleste tilfeller har de forekommet i løpet av den første behandlingsmåned. Migea skal seponeres ved første tegn på hudutslett, lesjon i slimhinner, eller ved andre tegn på overfølsomhet.

Samtidig bruk av Migea og NSAIDs med cyklooksygenase-2 (COX-2) selektive hemmere bør unngås.

Bruk av tolfenamsyre kan nedsette kvinners fruktbarhet (se pkt. 4.6).

Ved langvarig bruk av smertestillende medisiner mot hodepine kan hodepinen bli verre. Hvis denne tilstanden utvikles eller mistenkes skal man rådføre seg med lege med tanke på å avbryte behandlingen. Hodepine forårsaket av medisinoverforbruk kan mistenkes hos pasienter som har hyppig eller daglig hodepine til tross for (eller på grunn av) regelmessig bruk av medisiner mot hodesmerter.

Migea inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Generelle NSAID-interaksjoner ikke spesifisert for tolfenamsyre

Serumnivåer av metotreksat kan bli økt av NSAIDs og føre til økt toksisitet. Det skal derfor utøves forsiktighet, dersom tolfenamsyre og metotreksat blir gitt samtidig innenfor 24 timer. I slike tilfeller skal nyrefunksjonen omhyggelig monitoreres.

Administrering av NSAIDs samtidig med cyklosporin eller takrolimus kan øke risikoen for nefrotoksitet pga nedsatt prostacyklinsyntese i nyrene. Under kombinasjonsbehandling skal nyrefunksjonen monitoreres omhyggelig.

Flere NSAIDs hemmer renal clearance av litium, som resulterer i forhøyet serumkonsentrasjon av litium. Kombinasjonen skal unngås dersom det ikke kan gjøres hyppige konsentrasjonsmålinger av litium.

Samtidig inntak av andre NSAIDs eller kortikosteroider kan øke frekvensen av gastrointestinale sår og blødninger (se punkt 4.4).

Som for andre NSAIDs, kan samtidig behandling med kaliumsparende diuretika være assosiert med økt nivå av serumkalium. Serumkalium skal derfor monitoreres.

NSAIDs kan nedsette den antihypertensive effekt av diuretika og antihypertensiva inkludert ACE-hemmere. Samtidig administrering av NSAIDs og ACE-hemmere kan gi nedsatt nyrefunksjon.

Samtidig behandling med probenecid eller sulfinpyrazon kan være assosiert med økt serumnivå for NSAIDs.

Det har vært isolerte rapporter om kramper, som kan skyldes samtidig bruk av kinoloner og NSAIDs.

Tolfenamsyre kan øke aktiviteten av antikoagulantia. Pasienter som får kombinert antikoagulantia og tolfenamsyre behandling skal monitoreres nøye.

Serumkonsentrasjonen av digoksin og fenytoin kan økes av tolfenamsyre.

Samtidig behandling med orale antidiabetika kan øke risikoen for hypoglykemi. Derfor, skal en ved bruk av tolfenamsyre, vurdere om det er nødvendig å justere antidiabetikadosen.

Antacida- inneholdende aluminiumhydroksid - gitt samtidig med tolfenamsyre, kan forsinke absorpsjonen av tolfenamsyre. Dette kan affisere starttidspunktet for effekten.

Enzymene som er involvert i metabolismen av tolfenamsyre er ikke undersøkt, og effekten av tolfenamsyre på metabolismen av andre legemidler er ukjent. Det er derfor vanskelig å forutsi potensielle farmakokinetiske interaksjoner.

Tolfenamsyre er i høy grad bundet til plasmaalbumin, og som en konsekvens av dette må en tenke på fortrenningsreaksjoner med legemidler med tilsvarende høy proteinbinding.

Det er ikke vist noen interaksjoner i forbindelse med samtidig bruk av sumatriptan eller ergotamin.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på svangerskapsforløpet og/eller den embryonale/føtale utviklingen. Data fra epidemiologiske studier indikerer at bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet gir en økt risiko for spontan abort, gastroschisis og for (medfødte) misdannelser i barnets hjerte. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser var øket fra mindre enn 1 % til cirka 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingens varighet. Hos dyr har administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere vist å medføre en økt hyppighet av pre- og postimplantasjonstap samt embryo/fosterdød. Videre er det funnet en økt forekomst av flere misdannelser, herunder kardiovaskulære, hos dyr som er blitt eksponert for en prostaglandinsyntesehemmer under den organutviklende perioden.

Bruk av tolfenamsyre etter svangerskapsuke 20 kan medføre for lite fostervann (oligohydramnion) på grunn av renal dysfunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter at behandlingen er påbegynt, men vil vanligvis reverseres ved seponering. Videre har det vært rapporter om sammensnøring av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, hvorav de fleste forsvant etter avsluttet behandling. Tolfenamsyre bør derfor ikke gis under første og andre trimester av svangerskapet med mindre det helt klart er nødvendig. Hvis tolfenamsyre anvendes av en kvinne som forsøker å bli gravid, eller tas under første og andre trimester av graviditeten, bør dosen være så lav som mulig og behandlingstiden så kort som mulig. Det skal vurderes om fostervannsmengden og sammensnøring av ductus arteriosus bør overvåkes dersom tolfenamsyre anvendes over flere dager etter svangerskapsuke 20. Tolfenamsyre skal seponeres dersom redusert mengde fostervann eller sammensnøring av ductus arteriosus blir påvist.

Under tredje trimester av graviditeten kan prostaglandinsyntesehemmere gi følgende effekter for fosteret:

- kardiopulmonal toksisitet (for tidlig sammensnøring/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon).
- renal dysfunksjon (se over).

For moren og det nyfødte barnet, ved svangerskapets slutt:

- mulig forlenget blødningsperiode, som følge av anti-aggregerende affekt, som kan fremkomme selv med meget lave doser
- hemming av rie-aktivitet, og dermed forsinket eller forlenget fødsel.

Grunnet ovenstående, er prostaglandinsyntesehemmere kontraindisert under tredje trimester av graviditeten.

Amming

Mindre enn 0,05 % av en enkel dose av tolfenamsyre blir utskilt i morsmelk. Risikoen for det ammende barn betraktes å være lav.

Fertilitet

Bruk av tolfenamsyre kan nedsette kvinners fruktbarhet og anbefales ikke til kvinner som prøver å bli gravide. Hos kvinner som har vanskelig for å bli gravide eller som utredes for fertilitet bør seponering av tolfenamsyre vurderes.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke observert noen effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet eller andre forstyrrelser fra sentralnervesystemet, inklusiv synsforstyrrelser, skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8. Bivirkninger

De vanligste observerte bivirkningene er gastrointestinale. Ca. 10 % av pasientene opplevde gastrointestinale bivirkninger (diaré, kvalme) i kliniske studier. Andre frekvente rapporterte bivirkninger er hudreaksjoner (utslett, urtikaria), disse var sett hos ca 2 % av pasientene i kliniske utprøvnings. Dysuri var sett hos ca 3 % av pasientene (hovedsakelig menn) i kliniske utprøvnings. Frekvensen av dysuri økte med økende dose.

Følgende overenskomst er brukt for å beskrive frekvenser:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

<u>Organklasser</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært sjeldne</u>	<u>Ikke kjent</u>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, granulocytopeni, leukopeni, eosinofili, anemi		Hemolytisk anemi, agranulocytose	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet, tretthet	Økt svetting, parestesier, forvirring, rødming	Søvnløshet, rastløshet, skjelving, tinnitus	Eufori, hyper- og hypoestesi, depresjon, hypertoni	
Øyesykdommer				Konjunktivitt, myopia	
Hjertesykdommer		Palpitasjoner, takykardi, brystmerter		Hypertensjon, hypotensjon	
Sykdommer i			Bronkospasmer,	Allergisk	

respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			astmaanfall, dyspné	alveolitt, pulmonær eosinofili, pulmonær infiltrasjon, pulmonær fibrose, hemoptysis, sår hals	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, dyspepsi, kvalme, oppkast, magesmerter	Meteorismus, gastrisk oppresjon, anoreksi, forstoppelse		Gastrointestinale sår med eller uten blødning eller perforasjon, blødende kolitt, enteritt, øsofagale sår, pankreatitt, glossitt, stomatitt	Peptiske sår, perforasjoner eller gastrointestinale blødninger, noen ganger fatale, særlig hos eldre, kan forekomme (se punkt 4.4.). Flatulens, melena, hematemese, ulcerøs stomatitt, forverring av kolitt og Crohns sykdom (se punkt 4.4). Gastritt
Sykdommer i lever og galleveier	Abnormal leverfunksjon			Toksisk hepatitt	
Hud- og underhudssykdommer	Urtikaria, eksem, utslett	Pruritus, perifere ødem		Angioødem, bulløse reaksjoner inkludert Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidemal nekrolyse og erythema multiforme, flekkete røde utslett, fiksert erupsjon	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi, artralgi		Artritt	
Sykdommer i nyre og urinveier	Dysuri*, misfarging av urin*	Øket serumkreatinin, øket BUN		Anuri, hematuri, renale smerter, urinretensjon	

				ekstraordinære frekvente urineringer	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Feber		Tørrehet av mukøse membraner	
Undersøkelser				Vektøkning og vekttap	

*Tilstedeværelsen av dysuri er korrelert til konsentrasjonen av en metabolitt og skyldes sannsynligvis lokal irritasjon av uretra. Økt væskeinntak eller reduksjon av dosen minsker risikoen for svie (se punkt 4.4). På grunn av de fargede metabolittene kan urinen bli mer sitron-farget.

Følgende bivirkninger har ikke vært observert i forbindelse med tolfenamsyre, men er generelt akseptert å være tilskrevet NSAIDs: Interstitial nefritt som kan utvikles til interstitial fibrose eller papillær nekrose. Misbruk eller overdreven bruk over lengere tid kan gi nefropati eventuelt med nyresvikt. Videre har anafylaksi, aseptisk meningitt, fotosensitivitet, søvnighet, rhinitt og forstyrret syn vært assosiert med forskjellige NSAIDs.

Risikoen for bivirkninger er høyere hos eldre pasienter. Risikoen øker hos pasienter som samtidig har redusert nyre-, lever- eller hjertefunksjon. Disse pasienter skal monitoreres ofte under behandlingen.

Det er rapportert om ødemer og hjertesvikt i forbindelse med behandling med NSAIDs.

Kliniske forsøk og epidemiologiske data antyder at noen NSAIDs (særlig ved høye doser og ved langtidsbehandling) kan sees i sammenheng med øket risiko for arterielle tromboser (for eksempel myokardinfarkt eller slag) (se punkt 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9. Overdosering

Ingen symptomer på overdose er kjent hos pasienter. I tilfeller hvor behandling er nødvendig, skal denne være symptomatisk. Det er intet spesifikt antidot til tolfenamsyre.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antireumatiske midler, ATC-kode: M01A G02.

NSAID med anti-inflammatorisk, analgetisk og antipyretisk effekt. Tolfenamsyre er en prostaglandinsyntesehemmer og en leukotrienesyntesehemmer.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tolfenamsyre blir absorbert nesten fullstendig etter oralt inntak av tablettene.

Absorpsjonen av tolfeamsyre har ikke blitt studert under et akutt migreneanfall. Når tolfeamsyre tas sammen med et måltid med høyt fettinnhold øker biotilgjengeligheten (C_{max} økes med ca. 44 % og AUC med 11 %). Hepatisk "first pass"-metabolisme er så lav som 15 % (biotilgjengelighet 85 %).

Distribusjon

Maksimum plasmakonsentrasjon nås etter ca.1,3 timer. Halveringstiden i plasma er ca. 2 timer. Tolfenamsyre er sterkt bundet til plasmaproteiner (99 %).

Biotransformasjon

Tolfenamsyre blir metabolisert i leveren og både tolfenamsyre og metabolittene blir konjugert med glukuronsyre. Enzymene involvert i den oksidative metabolismen av tolfenamsyre har ikke blitt identifisert.

Eliminasjon

Ca. 90 % av en gitt dose av tolfenamsyre blir utskilt i urinen som glukuronsyre konjugater, og ca. 10 % blir utskilt i fæces. Enterohepatisk sirkulasjon er tilstede.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetiske data i spesielle populasjoner (nyresvikt, eldre, leversvikt) har blitt studert i et begrenset antall pasienter.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Administrering av tolfenamsyre tidlig i graviditeten hos rotter og kaniner gir redusert implantasjon og øker frekvensen av resorpsjon. Undersøkelser på embryofetal utvikling er utilstrekkelig for å evaluere det teratogene potensialet. Eksponering i løpet av peri-postnatal periode resulterte i forstyrret parturitus og redusert overlevelse av avkom.

In vitro-gentoksisitetsstudier viste ingen mutagene effekter på bakterier. Resultater fra mammalske celler kan ikke utelukke at tolfenamsyre har gentoksisk aktivitet. *In vivo*-studier for gentoksisitet er ikke konkluderte og *in vivo*-studier for karsinogenitet er ufullstendige.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpemidler

Maisstivelse, natriumstivelseglykolat (Type A), makrogol 6000, alginsyre, cellulose mikrokrySTALLinsk, krysskarmellosenatrium, silika kolloidal vannfri, natriumstearyl fumarat.

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

3 år.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i Alu/PVC blister eller polyetylen tabletboks med forsegling og satt inn i en kartong.

Pakningsstørrelse:

Blister: 10, 20, 30, 50, 100 tabletter.

Tabletboks: 10, 20, 30, 50, 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

00-963

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10.august 2000
Dato for siste fornyelse: 01.juli 2007

10. OPPDATERINGSDATO

24.03.2023