

 20. marts 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Etodolac "2care4", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

28431

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Etodolac "2care4"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 tablet indeholder 200 mg og 300 mg etodolac.

Hjælpestof:

200 mg tablet indeholder 85 mg lactosemonohydrat og 15 mg natriumstivelsesglycolat Type A.

300 mg tablet indeholder 127,5 mg lactosemonohydrat og 22,5 mg natriumstivelses­glycolat Type A.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Reumatiske sygdomme og andre inflammatoriske lidelser.

**4.2 Dosering og administration**

Symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt for at minimere bivirkningerne af Etodolac "2care4" (se pkt. 4.4).

**Voksne**

200 mg 2 gange daglig, om nødvendigt forhøjet til 200 mg 3 gange daglig eller 300 mg

2 gange daglig.

Tabletterne indtages med et glas vand.

Til oral administration.

**Børn**

Lægemidlet bør ikke anvendes til børn på grund af utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning.

**Ældre**

Ældre får oftere bivirkninger ved brug af NSAID-præparater, se pkt. 4.4. Behandlingen bør indledes med den lavest mulige dosis.

**Nedsat nyrefunktion**

Bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, se pkt. 4.4.

**4.3 Kontraindikationer**

 Etodolac "2care4" er kontraindiceret ved:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
* Gastrointestinal blødning eller perforation i anamnesen i forbindelse med NSAID-behandling.
* Aktivt eller tilbagevendende gastrointestinalt ulcus eller gastrointestinal blødning (dvs. to eller flere særskilte episoder af diagnosticeret ulcus eller blødning).
* Svær lever eller nyreinsufficiens (se pkt. 4.4).
* Alvorlig kongestiv hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).
* Svær trombocytopeni.
* Ligesom ved behandling med andre NSAIDer er Etodolac "2care4" kontraindiceret hos patienter, hvor acetylsalicylsyre eller andre NSAIDer fremprovokerer astma, urticaria eller akut rinit.
* Tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt for at minimere bivirkningerne af Etodolac "2care4" (se pkt. 4.2 og nedenstående om gastrointestinale og kardiovaskulære risici).

Bør gives med forsigtighed til astmatikere og patienter med nedsat nyrefunktion.

Bør ikke anvendes til børn på grund af manglende klinisk erfaring.

Samtidig brug af andre NSAID-præparater, inklusive selektive cyclooxygenase-2-(COX-2) hæmmere, bør undgås grundet manglende bevis for synergistisk gavnlig effekt og risiko for addition af bivirkninger.

**Ældre**

Ældre får oftere bivirkninger ved brug af NSAID-præparater, især gastrointestinal blødning og perforation, som kan være fatale.

**Gastrointestinale påvirkninger**

Der er rapporteret gastrointestinale blødninger, ulcerationer eller perforationer, som kan være fatale, ved behandling med etodolac og alle andre NSAID-præparater. Disse bivirkninger er opstået på ethvert tidspunkt under behandlingen, med eller uden advarende symptomer eller alvorlige gastrointestinale lidelser i anamnesen.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation er øget ved højere doser af NSAID, hos patienter med ulcus i anamnesen (særligt med samtidig blødning eller perforation) (se pkt. 4.3) og hos ældre. Disse patienter bør indlede behandlingen med den lavest mulige dosis.

Kombinationsbehandling med slimhindebeskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes til disse patienter samt til patienter med behov for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre stoffer, som sandsynligt vil øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenstående og pkt. 4.5).

Patienter, særligt ældre, med gastrointestinal toksicitet i anamnesen bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning) i særdeleshed i behandlingens startfase.

Patienter, der samtidig bruger medicin, som øger risikoen for gastrointestinalt ulcus eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) eller trombocythæmmende midler som acetylsalicylsyre, bør rådes til forsigtighed (se pkt. 4.5).

Hvis gastrointestinal blødning eller ulceration opstår hos patienter i behandling med Etodolac "2care4" skal behandlingen seponeres.

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med gastrointestinale lidelser i anamnesen (særligt colitis ulcerosa, Crohns sygdom), da behandling med NSAID-præparater kan forværre disse tilstande (se pkt. 4.8).

**Kardiovaskulære og cerebrovaskulære påvirkninger**

Patienter med hypertension og/eller mild til moderat hjerteinsufficiens i anamnesen bør monitoreres og rådgives fyldestgørende, da væskeretention og ødemer er rapporteret i forbindelse med brug af NSAID.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af visse typer NSAID. Denne risiko øges ved brug af høje doser og ved langtidsbehandling. Der er ikke tilstrækkelig dokumentation til at udelukke en sådan risiko for Etodolac "2care4".

Patienter med ukontrolleret hypertension, hjerteinsufficiens, diagnosticeret iskæmisk hjertelidelse, perifer arteriel lidelse og/eller cerebrovaskulær lidelse bør kun behandles med Etodolac "2care4" efter nøje overvejelse. Ligeledes bør langtidsbehandling af patienter med risiko for kardiovaskulære lidelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus eller rygning) kun ske efter nøje overvejelse.

**Hudreaktioner**

Alvorlige hudreaktioner, som kan være fatale, er rapporteret meget sjældent i forbindelse med brugen af NSAID-præparater, bl.a. eksfoliativ dermatit, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.8). Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingen, idet de fleste hudreaktioner forekommer inden for behandlingens første måned.

Behandling med Etodolac "2care4" bør straks seponeres ved symptomer som udslæt, slimhindelæsioner eller anden overfølsomhedsreaktion.

**Fertilitet**

Anvendelse af etodolac kan reducere fertiliteten og bør derfor ikke anvendes til kvinder, som ønsker at blive gravide. For kvinder, som har problemer med at blive gravide, eller som undersøges for infertilitet, bør seponering af etodolac overvejes (se pkt. 4.6).

**Medicinoverforbrugshovedpine**

Ved længerevarende brug af enhver type smertestillende hovedpinemedicin kan hovedpine blive værre og hyppigere (medicinoverforbrugshovedpine). Hvis denne tilstand udvikles eller mistænkes, skal lægen kontaktes med henblik på afbrydelse af hovedpine­behandlingen. Medicinoverforbrugshovedpine bør mistænkes hos patienter med hyppige eller daglige hovedpineanfald på trods af (eller på grund af) regelmæssig brug af smertestillende medicin.

Etodolac "2care4" indeholder lactose og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactose malabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Andre NSAID:*

Patienter i samtidig behandling med acetylsalicylsyre eller med to eller flere NSAID bør undgås på grund af øget risiko for gastrointestinalt ulcus eller blødning (se pkt. 4.4).

*Kortikosteroider:*

Øget risiko for gastrointestinalt ulcus eller blødning (se pkt. 4.4).

*Antikoagulantia:*

NSAID-præparater kan forstærke effekten af antikoagulantia, såsom warfarin (se pkt. 4.4).

*Trombocythæmmende midler:*

Øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

*Selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI):*

Øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

*Antihypertensiva:*

Hæmmer virkningen af loop-diuretika.

Mulighed for nedsættelse af lithiumclearance.

*Quinoloner - antibakterielle midler:*

Der har været isolerede tilfælde af kramper, der kan have været forårsaget af samtidig brug af quinoloner og NSAIDer. Der bør derfor udvises forsigtighed, når anvendelsen af et quinolon overvejes hos patienter, der allerede behandles med et NSAID.

*Methotrexat:*

Forsigtighed anbefales når NSAIDer administreres mindre end 24 timer før eller efter behandling med methotrexat, da koncentrationen af methotrexat kan stige, og toksiciteten af stoffet øges.

*Lithium:*

Hvis anvendt samtidig, kan etodolac øge plasmakoncentrationerne af lithium. Monitorering af serum-lithium niveauer anbefales.

*Digoxin:*

Hvis anvendt samtidig, kan etodolac øge plasmakoncentrationerne af digoxin. Monitorering af serum-digoxin niveauer anbefales.

*Heparin (parenteral administration):*

Øget blødningsrisiko (hæmning af trombocyt­funktion og øgede gastrointestinale bivirkninger af NSAID'er).

*Ciclosporin og tacrolimus:*

Etodolac kan, som andre NSAIDer øge nefrotoksiciteten af ciclosporin og tacrolimus på grund af effekten på nyreprostaglandinerne. Derfor skal etodolac gives i lavere doser, end man normalt ville anvende hos patienter, der ikke er i behandling med ciclosporin eller tacrolimus.

Etodolac er i udstrakt grad proteinbundet. Det kan derfor være nødvendigt at justere dosis af andre lægemidler, som også er proteinbundet i udstrakt grad.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

**Graviditet**

*Tredje trimester:*

Prostaglandinsyntesehæmmere, som f.eks. NSAID, er kontraindiceret under tredje trimester af graviditeten, da prostaglandinsyntesehæmmere under tredje trimester af graviditeten kan udsætte fosteret for:

* Kardiopulmonær toksicitet (for tidlig konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension).
* Renal dysfunktion som kan lede til nyresvigt og dermed en reduceret mængde fostervand.

Ved graviditetens slutning kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte moderen og det nyfødte barn for:

* Forlænget blødningstid som følge af en nedsat aggregationsevne for trombocytterne, hvilket kan forekomme selv ved meget lave doser.
* Hæmning af livmoderkontraktioner, hvilket kan resultere i for sen eller forlænget fødsel.

Fra 20. graviditetsuge og frem kan Etodolac "2care4" forårsage oligohydramnion som følge af renal dysfunktion hos fostret. Dette kan indtræde kort tid efter behandlingens start og er oftest reversibelt ved seponering. Derudover er der rapporteret om konstriktion af ductus arteriosus efter behandling i andet trimester, som i de fleste tilfælde forsvandt efter afbrydelse af behandlingen.

*Første og andet trimester:*

Prostaglandinsyntesehæmmere bør kun anvendes på tvingende indikation under første og andet trimester af graviditeten, og dosis bør være så lav og behandlingstiden så kort som muligt.

Antenatal monitorering for oligohydramnion og konstriktion af ductus arteriosus bør overvejes efter eksponering for Etodolac "2care4" i flere dage fra gestationsuge 20 og frem. Etodolac 2care4 bør seponeres i tilfælde af oligohydramnion eller konstriktion af ductus arteriosus.

**Amning**

Etodolac "2care4" udskilles, ligesom andre NSAIDer, i modermælk i små mængder. En vurdering af amning bør afveje fordelene for moderen med fordelene ved amning for barnet.

**Fertilitet**

NSAID bør ikke anvendes til kvinder, som ønsker at blive gravide, da prostaglandin­syntesehæmmere menes at kunne nedsætte fertiliteten.

Hvis behandling med NSAID er nødvendig, bør behandlingen være så kortvarig og i så lave doser som muligt. Virkningen på fertiliteten er reversibel.

NSAIDs hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en skadelig indvirkning på graviditeten og/eller den embryonale/føtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort og for medfødte misdannelser i barnets hjerte samt gastroschisis ved brug af prostaglandinsyntesehæmmere under den tidlige graviditet. Den absolutte risiko for medfødte misdannelser i hjertet stiger fra mindre end 1 % til cirka 1,5 %. Risikoen menes at stige med øget dosis og behandlingsvarighed.

Hos dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere vist sig at medføre en øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt embryo-/fosterdød. Endvidere er der fundet en øget forekomst af flere misdannelser, herunder kardiovaskulære hos dyr, der har været eksponeret for en prostaglandinsyntesehæmmer under den organudviklende periode.

I standard prækliniske dyrestudier var der ikke bevis for at diclofenac havde teratogent potentiale hos mus, rotter eller kaniner (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Etodolac "2care4" har moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Etodolac "2care4" kan forårsage svimmelhed, døsighed, træthed eller unormalt syn. Patienterne skal være opmærksomme på, hvordan de reagerer på medicinen, før de kører bil eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De mest almindelige bivirkninger er gastrointestinalt relaterede. Der kan forekomme peptisk ulcus, perforation eller gastrointestinal blødning, som kan være fatal, især hos ældre (se pkt. 4.4).

Frekvenser er defineret som: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) og meget sjælden (<1/10.000).

Yderligere oplysninger er angivet efter tabellen.

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem**Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000 | Anæmi, trombocytopeni, neutropeni, agranulocytose. |
| **Immunsystemet** Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Anafylaktiske reaktioner. |
| **Psykiske forstyrrelser**Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Depression, søvnforstyrrelser, konfusion, nervøsitet. |
| **Nervesystemet**Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Svimmelhed.Hovedpine, døsighed, paræstesi, rysten. |
| **Øjne**Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Synsforstyrrelser. |
| **Øre og labyrint** Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Tinnitus. |
| **Hjerte**Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Palpitationer. |
| **Vaskulære sygdomme**Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Vaskulit. |
| **Mave-tarm-kanalen** Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Dyspepsi, abdominalsmerter, diaré, flatulens, kvalme.Halsbrand, gastrointestinal blødning, mavesår, rektal blødning, obstipation, gastrit, melæna, blodig opkastning, ulcerøs stomatit samt forværring af colitis ulcerosa og Crohns sygdom. |
| **Lever og galdeveje**Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Unormal leverfunktion og ikterus |
| **Hud og subkutant væv** Meget sjælden (<1/10.000)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Bulløse reaktioner såsom Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) Udslæt, kløe, angioødem, urticaria, fotosensibilitet. |
| **Nyrer og urinveje** Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Bilirubinuria,dysuri, hyppig vandladning,nefrit, nyresvigt. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**Almindelig (≥1/100 til <1/10)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Ødemer, utilpashed.Feber, træthed. |

Ødemer, hypertension og hjerteinsufficiens er rapporteret i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af visse typer NSAID. Denne risiko øges ved brug af høje doser og ved langtidsbehandling (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer:

Kvalme og opkastning. Cerebrale symptomer (svimmelhed, ataksi stigende til coma og kramper). Påvirkning af lever- og nyrefunktion, evt. koagulationsforstyrrelser.

Behandling:

Symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Non-steroide antiinflammatoriske/antireumatiske midler (NSAID), ATC-kode: M01AB08.

Etodolac "2care4" er en oral, aktiv, selektiv hæmmer af cyclooxygenase-2 (COX-2) indenfor det terapeutiske dosisinterval.

Cyclooxygenase er ansvarlig for dannelse af prostaglandiner. Der er identificeret to isoformer COX-1 og COX-2. COX-1 findes konstitutivt i diverse væv, herunder den gastriske mucosa, nyrerne og i trombocytterne, hvorimod COX-2 konstitutivt findes i et begrænset antal væv, herunder hjernen, nyrerne og de kvindelige kønsorganer. COX-2 induceres i stor mængde i væv, der er blevet inflammeret, og menes hovedsageligt at have ansvaret for dannelse af prostanoide mediatorer af smerte, inflammation og feber. COX-2 enzymet er muligvis også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, regulering af nyrefunktionen og funktioner i centralnervesystemet. COX-2 synes at spille en væsentlig rolle i ulcusheling hos forsøgsdyr og antagonisering forsinker sårhelingen. COX-2 er påvist i vævet omkring mavesår hos mennesker, men relevansen af dette i forbindelse med sårheling er ikke kendt.

Adskillige kliniske studier bekræfter effekt og sikkerhed ved anvendelse af Etodolac "2care4". Generelt viser etodolac samme effekt som mindre selektive NSAID-præparater ved behandling af reumatoid artritis og osteoartrose.

Epidemiologiske studier med etodolac viser relativt få gastrointestinale bivirkninger sammenlignet med de mindre selektive NSAID-præparater. Den lave gastrointestinale toksicitet af etodolac understøttes af endoskopiske studier og mikroblødnings-studier.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Etodolac "2care4" bliver næsten fuldstændigt absorberet efter oral administration. Den analgetiske virkning sætter ind 30-60 minutter efter oral indtagelse og varer i 6-12 timer (200 mg).

Den maksimale plasmakoncentration findes efter 1 time og er lineært relateret til dosen i det terapeutiske interval. I blodet findes størstedelen, 99 %, af Etodolac "2care4" bundet til plasmaproteiner.

Etodolac "2care4" metaboliseres ekstensivt i leveren og udskilles primært via urinen (74 %) og resten via fæces (19 %). Mindre end 5 % af Etodolac "2care4" i urinen er ukonjugeret.

Plasmahalveringstiden er 6-7,4 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Etodolac "2care4" er generelt vel tolereret.

LD50 værdier i mus, marsvin og rotter er høje.

Der er ikke observeret karcinogene effekter i langtidsstudier i mus og rotter, ligesom Ames mutagene in-vitro test er negativ.

Ingen embryotoksiske eller teratogene effekter er set i forsøg med rotter og kaniner. Endvidere er der ikke set fertilitetseffekter i rotteforsøg. En forsinkelse i parturitio er observeret for rotter med doser på 9-15 mg/kg.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk MC – 102

Lactosemonohydrat 200

Povidone K30

Natriumstivelsesglycolat Type A

Magnesiumstearat

Overtræk 200mg

Opadry II 85F38197 Gul

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E 171)

Macrogol

Talcum

Jernoxid gul (E 172)

Jernoxid rød (E 172)

Overtræk 300 mg

Opadry II 85F265008 Brun

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E 171)

Macrogol

Talcum

Jernoxid gul (E 172)

Jernoxid rød (E 172)

Jernoxid sort (E 172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tabletbeholder (plast).

20, 60 og 2 × 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

200 mg: 51007

 300 mg: 51008

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 1. juli 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 20. marts 2023