

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etrixenal, 250 mg, tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 250 mg naproksenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletkę zawiera 64,03 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Żółta, cętkowana, obustronnie wypukła, okrągła ze ściętymi krawędziami, niepowlekana tabletkę z wytłoczonym napisem "T" i „18” po obu stronach linii podziału, po jednej stronie tabletkę i gładka po drugiej, o średnicy 10,5 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie ostrego bólu (stawów, mięśni lub ścięgien) o nasileniu małym lub umiarkowanym, u osób dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Najlepiej przyjmować podczas lub po posiłku.

Działania niepożądane można zminimalizować stosując najmniejszą dawkę przez najkrótszy okres potrzebny do kontrolowania objawów (patrz punkt 4.4).

#### Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 500 mg, a następnie 250 mg co 6 - 8 godzin, w zależności od potrzeby, maksymalna dawka dobową po pierwszej dobie to 750 mg.

Jeśli objawy nie ustąpią po 7 dniach leczenia, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

#### Osoby w podeszłym wieku

Badania wykazały, że chociaż całkowite stężenie naproksenu nie zmienia się, niezwiązana frakcja naproksenu występująca w osoczu zwiększa się u osób w podeszłym wieku. Wpływ tego odkrycia na dawkowanie produktu leczniczego Etrixenal jest nieznany. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych stosowanych u osób w podeszłym wieku należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy okres. Osoby w podeszłym wieku są bardziej podatne na wystąpienie działań niepożądanych. Pacjent z krwawieniem z przewodu pokarmowego podczas terapii NLPZ powinien być regularnie monitorowany. Informacje na temat zmniejszonej eliminacji naproksenu u osób w podeszłym wieku znajdują się w punkcie 4.4.

#### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Etrixenal u dzieci.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego przez możliwie najkrótszy okres. Produkt leczniczy Etrixenal jest przeciwwskazany u pacjentów z wyjściowym klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, ponieważ obserwowano kumulację metabolitów naproksenu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub dializowanych (patrz punkt 4.3).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Pacjenci z czynną lub w wywiadzie chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy lub czynnym krwawieniem z przewodu pokarmowego (dwa lub więcej potwierdzonych epizodów owrzodzenia lub krwawienia). Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja związana z uprzednim stosowaniem terapii NLPZ w wywiadzie.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Ze względu na możliwość wystąpienia reakcji krzyżowych produktu leczniczego Etrixenal nie należy stosować u pacjentów, u których kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne/przeciwbólowe wywoływały objawy astmy, katar, polipy błony śluzowej nosa, pokrzywkę. Reakcje te mogą prowadzić do zgonu. U tych pacjentów odnotowano ciężkie reakcje o podłożu anafilaktycznym na naproksen.

Ciężka niewydolność nerek, wątroby lub serca.

Skaza krwotoczna.

Naproksen jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Działania niepożądane można zminimalizować, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy czas konieczny do kontrolowania objawów (patrz punkt 4.2 oraz opisane poniżej ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego oraz ryzyko ze strony układu sercowo - naczyniowego). U pacjentów długotrwale leczonych NLPZ należy regularnie monitorować działania niepożądane.

Pacjenci wyniszczeni i (lub) w podeszłym wieku są szczególnie narażeni na działania niepożądane terapii NLPZ, szczególnie na krwawienia z przewodu pokarmowego i perforację, które mogą zakończyć się zgonem. Nie zaleca się długotrwałej terapii NLPZ u tych pacjentów. Pacjenci u których długotrwała terapia NLPZ jest wymagana, powinni być regularnie kontrolowani.

Ze względu na działanie przeciwzapalne i przeciwgorączkowe produktu leczniczego Etrixenal, stosowanie produktu może maskować objawy innej choroby i utrudniać diagnostykę.

U chorych na astmę oskrzelową lub inne choroby alergiczne lub u pacjentów, u których występują one w wywiadzie, naproksen zwiększa ryzyko skurczu oskrzeli.

Tak jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych może wystąpić zwiększenie jednego lub więcej parametrów czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby mogą być bardziej wynikiem reakcji nadwrażliwości niż toksyczności produktu leczniczego. Ostre reakcje ze strony wątroby, w tym żółtaczka i zapalenie wątroby (niektóre zakończone zgonem) zostały odnotowane w przypadku stosowania tego produktu leczniczego jak i innych NLPZ. Odnotowano również reakcje krzyżowe.

Naproksen zmniejsza agregację płytek krwi i wydłuża okres krwawienia, co należy wziąć pod uwagę podczas określania czasu krwawienia.

Mimo, że nie zanotowano zatrzymania sodu w badaniach metabolicznych, istnieje możliwość, że pacjenci z podejrzeniem lub zaburzeniami czynności serca mogą być bardziej narażeni na działania niepożądane podczas stosowaniu produktu leczniczego Etrixenal.

### Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja.

Podczas stosowania leków z grupy NLPZ opisywano przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzeń i perforacji, które mogą zakończyć się zgonem. Mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, z lub bez objawów ostrzegawczych lub ciężkich przypadków krwawienia z przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji zwiększa się wprost proporcjonalnie do dawki NLPZ, jest większe u pacjentów z owrzodzeniem, zwłaszcza powikłanym krwotokiem lub perforacją w wywiadzie (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U pacjentów tych należy rozpocząć leczenie od możliwie najmniejszej dawki. U tych pacjentów, a także u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków zwiększających ryzyko powikłań dotyczących przewodu pokarmowego należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz punkt 4.5).

Pacjenci, u których w przeszłości stwierdzono szkodliwe działanie na przewód pokarmowy, szczególnie jeśli są w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie niepokojące objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego), zwłaszcza jeśli występują na początku leczenia.

Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów jednocześnie stosujących leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzeń lub krwawień, na przykład kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz leki przeciwpłytkowe, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W razie stwierdzenia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Etrixenal, lek należy odstawić.

U pacjentów z chorobami układu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego - Crohna) niesteroidowe leki przeciwzapalne należy podawać z zachowaniem szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.8).

### Wpływ na nerki.

Odnotowano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, krwimocz, białkomocz, martwicę brodawek nerkowych i sporadycznie zespół nerczycowy związany z przyjmowaniem naproksenu,

### Niewydolność nerek spowodowana zmniejszoną produkcją prostaglandyn.

Stosowanie leków z grupy NLPZ może spowodować zależne od dawki zmniejszenie syntezy prostaglandyn, a także doprowadzić do niewydolności nerek. Do grupy o zwiększonym ryzyku należą pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami czynności serca, zaburzeniami czynności wątroby, stosujący leki moczopędne, inhibitory ACE, antagonistów receptora angiotensyny II, a także osoby w podeszłym wieku. U takich pacjentów należy monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.3).

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek.

Naproksen jest w dużym stopniu (95%) wydalany z moczem w wyniku przesączania kłębuszkowego. Należy zachować szczególną ostrożność podając naproksen pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. U tych pacjentów zaleca się kontrolowanie stężenia kreatyniny w surowicy krwi i (lub) klirensu kreatyniny, dodatkowo należy u tych pacjentów prowadzić odpowiednie nawadnianie. Nie należy stosować produktu leczniczego Etrixenal u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min.

Hemodializa nie zmniejsza stężenia naproksenu w osoczu krwi ze względu na duży stopień wiązania z białkami.

U niektórych pacjentów, szczególnie tych, u których przepływ krwi przez nerki jest zmniejszony w przypadkach zmniejszenia objętości zewnątrzkomórkowej, marskości wątroby, z ograniczeniem sodu w diecie, zastoinową niewydolnością serca i wcześniejszymi chorobami nerek, należy ocenić czynność nerek przed i podczas stosowania produktu leczniczego Etrixenal. Niektórzy pacjenci w podeszłym wieku,

u których można spodziewać się zaburzeń czynności nerek, a także stosujący leki moczopędne, również zaliczają się do grupy zwiększonego ryzyka. Powinno się rozważyć zmniejszenie dobowej dawki w celu uniknięcia nadmiernej kumulacji metabolitów naproksenu.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, takimi jak przewlekła alkoholowa marskość wątroby i innymi postaciami marskości wątroby, zmniejsza się całkowite stężenie naproksenu w osoczu, natomiast zwiększa stężenie wolnej frakcji naproksenu w osoczu. Pomimo, że nie jest znane znaczenie tego faktu dla dawkowania produktu leczniczego Etrixenalu, u tych pacjentów zaleca się stosowanie najmniejszej dawki skutecznej.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi lub stosujących leki wpływające na hemostazę krwi, gdy stosuje się jednocześnie produkty zawierające naproksen. Mogą one zwiększyć ryzyko krwawienia u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia lub stosujących leki przeciwwkrzepowe, takie jak pochodne dikumarolu.

#### Reakcje anafilaktyczne (rzekomoanafilaktyczne).

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić u pacjentów wykazujących szczególną skłonność do takich reakcji. Reakcje anafilaktyczne (rzekomoanafilaktyczne) po podaniu naproksenu mogą wystąpić zarówno u pacjentów, u których po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ lub produktów zawierających naproksen obserwowano jak i nie obserwowano wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Mogą również wystąpić u osób z obrzękiem naczynioruchowym, reakcjami bronchospastycznymi (np. astma), zapaleniem błony śluzowej nosa i polipami błony śluzowej nosa w wywiadzie.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne, takie jak anafilaksja, mogą zakończyć się zgonem.

#### Kortykosteroidy

Jeżeli jest konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie kortykosteroidu, stosowanego jednocześnie z naproksenem, należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidu. Jednocześnie należy dokładnie kontrolować pacjenta pod kątem wystąpienia działań niepożądanych, z niewydolnością nadnerczy i objawami zapalenia stawów włącznie.

#### Zaburzenia widzenia

Pomimo tego, że w badaniach nie wykazano, aby naproksen powodował zaburzenia widzenia, u niektórych pacjentów przyjmujących leki z grupy NLPZ rzadko obserwowano zaburzenia oka, w tym zapalenie i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Wprawdzie nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego z naproksenem, jednak zaleca się, aby każdego pacjenta, u którego wystąpią zaburzenia widzenia poddać badaniu okulistycznemu.

#### Działanie na układ sercowo-naczyniowy i naczynia mózgowe

Należy dokładnie kontrolować pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, gdyż opisywano przypadki zatrzymania płynów i występowania obrzęków związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ.

Wyniki badań klinicznych i dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie leków z grupy koksycybów i niektórych leków z grupy NLPZ (zwłaszcza w dużych dawkach i długotrwanie) nieznacznie zwiększa ryzyko tętnicznych zdarzeń zakrzepowych (np. zawał serca lub udar). Wprawdzie dane wskazują, że stosowanie naproksenu (1000 mg na dobę) wiąże się z małym ryzykiem, jednak nie można go całkowicie wykluczyć.

Pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych można leczyć naproksenem wyłącznie po ocenie korzyści i ryzyka. Należy podobnie postępować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia naproksenem u pacjentów z ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą oraz u pacjentów palących tytoń).

### Toczeń rumieniowaty układowy i mieszana choroba tkanki łącznej

U pacjentów, u których występuje toczeń rumieniowaty układowy (SLE) lub mieszana choroba tkanki łącznej może wystąpić zwiększone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8).

### Reakcje skórne

Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich śmiertelne, włączając złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka były bardzo rzadko raportowane w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ. Największe ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji występuje na początku leczenia, w większości przypadków w pierwszym miesiącu stosowania produktu. Należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Etrixenal po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki, uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub innych objawów nadwrażliwości.

### Środki ostrożności dotyczące płodności

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę (syntezę prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet, w związku z czym nie są wskazane dla kobiet planujących ciążę. U kobiet, które mają problemy z zajściem w ciążę lub są poddawane badaniom płodności, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu leczniczego.

### Jednoczesne stosowanie z innymi lekami z grupy NLPZ

Nie zaleca się stosowania naproksenu jednocześnie z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

### Laktoza

Produkt zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce, to znaczy lek uznaje się za "wolny od sodu".

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego z lekami zobojętniającymi lub kolestyraminą może opóźnić wchłanianie naproksenu, ale nie zmniejsza stopnia jego wchłaniania. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego z jedzeniem może opóźnić wchłanianie naproksenu, ale nie zmniejsza stopnia jego wchłaniania.

Nie należy stosować leków z grupy NLPZ z lekami przeciwzakrzepowymi jak warfaryna i heparyna, gdyż mogą one nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych (wyjątek stanowią pacjenci objęci nadzorem medycznym) (patrz punkt 4.4).

Inne leki przeciwbólowe w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2: należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym z kwasem acetylosalicylowym), gdyż mogą one zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy. Kliniczne dane farmakodynamiczne wskazują, że jednoczesne (w tym samym dniu) przyjmowanie naproksenu przez okres dłuższy niż jeden dzień, osłabia wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na aktywność płytek krwi, co może trwać do kilku dni po zaprzestaniu stosowania naproksenu. Znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane.

Ze względu na duży stopień wiązania naproksenu z białkami osocza, należy monitorować pacjentów stosujących jednocześnie pochodne hydantoiny, leki przeciwzakrzepowe lub sulfonoamidy wiążące się w dużym stopniu z białkami osocza, czy nie występuje przedawkowanie tych leków. Pacjenci przyjmujący jednocześnie produkt leczniczy Etrixenal z hydantoiną, sulfonamidem lub sulfonilomocznikiem powinni być

obserwowani w celu dostosowania dawki produktu leczniczego, jeśli to konieczne. Wprawdzie nie obserwowano w badaniach klinicznych interakcji między naproksenem a lekami przeciwzakrzepowymi lub pochodnymi sulfonilomocznika, jednak należy zachować ostrożność z uwagi na interakcje między tymi lekami i innymi lekami z grupy NLPZ.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego przyjmowania produktu leczniczego Etrixenal z lekami moczopędnymi ze względu na możliwość wystąpienia zmniejszonego działania moczopędnego. Niektóre leki z grupy NLPZ hamują wydalanie sodu z moczem, a tym samym działanie moczopędne furosemidu. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko nefrotoksyczności NLPZ. Leki z grupy NLPZ zmniejszają klirens nerkowy jonów litu, powodując zwiększenie ich stężenia w osoczu krwi.

Naproksen i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie leków przeciwnadciśnieniowych. Jednoczesne stosowanie NLPZ z inhibitorami ACE lub antagonistami receptorów angiotensyny II może zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, szczególnie u pacjentów z wcześniejszym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie z probenecidem zwiększa stężenie naproksenu w osoczu krwi i wydłuża jego okres półtrwania.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że naproksen i inne leki z grupy NLPZ zmniejszają wydalanie kanalikowe metotreksatu, nasilając jego toksyczność. Należy więc zachować szczególne środki ostrożności przy jednoczesnym stosowaniu metotreksatu i naproksenu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zaostrzyć niewydolność serca, zmniejszyć zmniejszyć współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) oraz zwiększyć stężenie glikozydów nasercowych w osoczu jeśli są stosowane jednocześnie z glikozydami nasercowymi.

Tak jak w przypadku innych NLPZ należy zachować ostrożność w jednoczesnym stosowaniu z cyklosporyną ze względu na zwiększone ryzyko nefrotoksyczności.

Nie należy stosować leków z grupy NLPZ przed upływem 8 do 12 dni od podania mifeprystonu, gdyż mogą osłabiać jego działanie.

Należy zachować ostrożność stosując leki z grupy NLPZ z kortykosteroidami ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz krwawienia.

Badania na zwierzętach wykazały, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększyć ryzyko drgawek związanych z antybiotykami chinolonowymi. Pacjenci przyjmujący leki z grupy chinolonów mogą być bardziej narażeni na wystąpienie drgawek.

Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4) przy jednoczesnym stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych z lekami przeciwplatekowymi oraz selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SRRI).

Jednoczesne stosowanie NLPZ z takrolimusem może powodować nefrotoksyczność.

Istnieje zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej w przypadku stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych z zydowudyną. Potwierdzono zwiększone ryzyko wylewów podskórnych i dostawowych u pacjentów z hemofilią, zakażonych HIV w przypadku jednoczesnego stosowania zydowudyny i ibuprofenu.

Sugeruje się, że należy przerwać stosowanie leku Etrixenal na 48 godzin przed badaniem czynności nadnerczy, gdyż może on wpływać na oznaczanie 17-ketosteroidów. Naproksen może także wpływać na oznaczanie kwasu 5-hydroksy-3-indoliloctowego w moczu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Zahamowanie syntezy prostaglandyny może mieć niekorzystny wpływ na ciążę i (lub) rozwój zarodka i (lub) płodu. Dane z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronień oraz wad wrodzonych serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyny we wczesnej ciąży. Całkowite ryzyko wystąpienia wad wrodzonych układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Ryzyko spowodowane jest zwiększeniem dawki lub okresu terapii.

U zwierząt, stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyny wykazało zwiększoną utratę i śmiertelność zarodków i płodów, przed i po implantacji. Również zwiększyła się ilość różnych wad wrodzonych włącznie z wadami sercowo-naczyniowymi u zwierząt, którym podano inhibitory syntezy prostaglandyny w okresie organogenezy. Podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży stosowanie naproksenu jest przeciwwskazane z wyjątkiem przypadków koniecznych. Jeśli naproksen stosowany jest u kobiet planujących ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być najmniejsza a okres leczenia możliwie najkrótszy.

Podczas trzeciego trymestru ciąży wszelkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narazić płód na:

- szkodliwe działanie na płuca i serce (przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem; matkę i noworodka pod koniec ciąży na
- możliwe wydłużenie czasu krwawienia jako skutek przeciwapagregacyjny, mogący się pojawić nawet po małych dawkach leku;
- hamowanie skurczów macicy powodujące opóźniony lub przedłużony poród.

W konsekwencji naproksen jest przeciwwskazany do stosowania w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

### Karmienie piersią

Naproksen przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Produkt leczniczy Etrixenal nie jest wskazany do stosowania podczas karmienia piersią.

### Płodność

Istnieją dowody że leki które hamują cyklooksygenazę i (lub) syntezę prostaglandyn mogą również powodować zaburzenia płodności u kobiet ze względu na wpływ na owulację (patrz punkt 4.4). Objawy ustępują po zaprzestaniu leczenia.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Etrixenal może powodować senność, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, bezsenność, uczucie zmęczenia, zaburzenia widzenia lub depresję. Jeżeli u pacjenta wystąpią powyższe działania niepożądane, nie należy prowadzić pojazdów oraz obsługiwać maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane zostały zestawione według częstości ich występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), oraz częstość nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Często: zgaga, nudności, zaparcia, biegunka, wzdęcia niestrawność, dyskomfort w jamie brzusznej oraz ból w nadbrzuszu.

Niezbyt często: krwawienie z przewodu pokarmowego, czasami zakończone zgonem, szczególnie w przypadku osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4), choroba wrzodowa, perforacja, niedrożność górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenie nietrawienne, obecność krwi w kale, wymioty, wymioty krwawe, zapalenie jamy ustnej.

Rzadko: wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego - Crohna (patrz punkt 4.4), zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i trzustki.



#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Niezbyt często: neutropenia, trombocytopenia, granulocytopenia w tym agranulocytoza, eozynofilia, leukopenia.

Częstość nie znana: niedokrwistość aplastyczna i hemolityczna.

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Rzadko: zgłaszano reakcje nadwrażliwości podczas terapii lekami z grupy NLPZ u pacjentów z lub bez nadwrażliwości na NLPZ. Mogą się na nie składać (a) niespecyficzne reakcje alergiczne i anafilaktyczne (b) reaktywność dróg oddechowych w tym astma, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność, lub (c) mieszane reakcje skórne w tym wysypki różnego rodzaju, świąd, pokrzywka, plamica, obrzęk naczynioruchowy, rzadziej złuszczone i pęcherzowe dermatozy (w tym martwicze oddzielanie naskórka i rumień wielopostaciowy).

#### *Zaburzenia metaboliczne i odżywiania*

Rzadko: hiperkaliemia.

#### *Zaburzenia psychiatryczne*

Niezbyt często: bezsenność, zaburzenia snu, depresja, dezorientacja, omamy.

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: zawroty głowy, bóle głowy, oszołomienie, senność, parestezje

Niezbyt często: zaburzenia koncentracji

Rzadko: zaburzenia funkcji poznawczych

Bardzo rzadko: pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, drgawki.

Częstość nie znana: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (szczególnie u pacjentów z zaburzeniami autoimmunologicznymi takimi jak toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej z objawami takimi jak sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka i dezorientacja (patrz punkt 4.4)

#### *Zaburzenia oka*

Często: zaburzenia widzenia

Bardzo rzadko: zmętnienie rogówki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zapalenie nerwu wzrokowego.

#### *Zaburzenia ucha i błędnika*

Często: szumy uszne

Rzadko: zaburzenia słuchu takie jak osłabienie słuchu i zawroty głowy.

#### *Zaburzenia serca*

Często: obrzęki, kołatanie serca

Niezbyt często: niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca.

Z badań klinicznych i epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie koksycybów i niektórych NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i przez długi okres) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Niezbyt często: nadciśnienie

Częstość nie znana: zapalenie naczyń

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Często: duszność, astma

Niezbyt często: eozynofilowe zapalenie płuc, obrzęk płuc

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Niezbyt często: żółtaczką, zapalenie wątroby zakończone zgonem, nieprawidłowe wyniki badań wątroby

#### *Zapalenie skóry i tkanki podskórnej*

Często: wysypki skórne, w tym wysypka polekowa, świąd, pokrzywka, wybroczyny, plamica, nasilone pocenie.

Niezbyt często: łysienie, rumień wielopostaciowy.

Częstość nie znana: zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, liszaj płaski, reakcje krostkowe, toczeń rumieniowaty układowy, martwicze oddzielanie naskórka, toksyczna martwica naskórka, nadwrażliwość na światło, w tym porfiria późna skórna (pseudoporfiria) lub pęcherzowe oddzielanie się naskórka.

Jeżeli pojawią się kruchość skóry, pęcherze skórne lub inne objawy sugerujące pseudoporfirię, należy przerwać stosowanie leku i monitorować pacjenta.

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Niezbyt często: bóle i osłabienie mięśni

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Niezbyt często: kłębuszkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, krwimocz, zwiększone stężenia kreatyniny w surowicy, martwica brodawek nerkowych, niewydolność nerek

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Częstość nie znana: zaburzenia płodności

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często: uczucie pragnienia

Niezbyt często: gorączka, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania to ból głowy, zgaga, nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu, krwawienie z przewodu pokarmowego, rzadko biegunka, dezorientacja, pobudzenie, senność, zawroty głowy, szumy uszne, omdlenia. W przypadkach silnego zatrucia możliwa niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby.

Po zastosowaniu NLPZ mogą wystąpić rzadkie przypadki depresji oddechowej i śpiączki.

W przypadku przedawkowania naproksenu, stwierdzono przemijające wydłużenie czasu protrombinowego ze względu na hipotrombinemię spowodowaną selektywnym hamowaniem syntezy zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia.

U kilku pacjentów wystąpiły drgawki jednak nie potwierdzono czy miały one związek z podaniem naproksenu. Nie jest wiadome, jaka dawka naproksenu może zagrażać życiu.

Pacjenci powinni być leczeni objawowo. W ciągu godziny od zatrucia potencjalnie toksyczną dawką naproksenu, należy rozważyć leczenie węglem aktywowanym. Alternatywnie u dorosłych należy rozważyć płukanie żołądka w ciągu godziny od zatrucia potencjalnie toksyczną dawką naproksenu.

Należy zapewnić prawidłowe oddawanie moczu.

Należy dokładnie monitorować czynność nerek i wątroby.

Po zatruciu potencjalnie toksyczną dawką, pacjenci powinni być obserwowani przez przynajmniej 4 godziny po zatruciu.

Częste i przedłużone drgawki należy leczyć diazepamem, podawanym dożylnie.

Inne środki mogą być wskazane zależnie od stanu klinicznego pacjenta

Hemodializa, pomimo tego, że z powodu znacznego wiązania naproksenu z białkami jest nieskuteczna, może być konieczna w przypadku wystąpienia niewydolności nerek.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego. Kod ATC: M01A E02

Naproksen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym jak wykazały standardowe badania na zwierzętach. Naproksen wykazuje działanie przeciwzapalne nawet u zwierząt po usunięciu nadnerczy, co oznacza, że działanie naproksenu nie wynika z działania na oś przysadkowo-nadnerczową.

Naproksen hamuje syntetazy prostaglandyn (podobnie jak inne NLPZ).

Dokładny mechanizm przeciwzapalnego działania naproksenu nie jest znany.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Naproksen wchłania się całkowicie z przewodu pokarmowego. Pokarm i większość leków zobojętniających kwas solny nie wpływają w istotnym stopniu na jego wchłanianie. Maksymalne stężenie naproksenu w osoczu krwi występuje po 2 - 4 godzinach. Stan równowagi stężeń występuje w ciągu 3 dni od rozpoczęcia stosowania w 2 dawkach podzielonych na dobę. Naproksen jest w znacznym stopniu wiązany z białkami osocza. Okres półtrwania w osoczu wynosi od 12 do 15 godzin. Stopień wchłaniania nie jest zależny od obecności pokarmu jak i od większości leków zobojętniających. Naproksen jest niemal całkowicie wydalany z moczem. Większość leku jest wydalana w postaci produktów sprzęgania naproksenu, niewielka część w postaci niezmienionej.

Metabolizm naproksenu u dzieci jest podobny do metabolizmu u dorosłych.

Marskość poalkoholowa wątroby zmniejsza całkowite stężenie w osoczu jednak sprzęganie niezwiązanego naproksenu wzrasta. U osób w podeszłym wieku, stężenie naproksenu nie związanego z białkami w osoczu zwiększa się, mimo że całkowite stężenie w osoczu pozostaje niezmienione.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Wyniki badań toksykologicznych wykazały małą toksyczność sodu naproksenu: działania niepożądane w większości dotyczą przewodu pokarmowego. Przy stosowaniu doustnym wartości LD50 wynosiły około 0,5 g/kg u szczurów i więcej niż 1,0 g/kg masy ciała u myszy, chomików i psów. Badania toksyczności po wielokrotnym podawaniu dawek przeprowadzone na myszach, królikach, małpach i świniami wskazują na dobrą tolerancję sodu naproksenu; toksyczność jest bardziej widoczna u szczurów, a przede wszystkim u psów. Tak, jak w przypadku wielokrotnego podawania innych NLPZ działania niepożądane występują najczęściej w przewodzie pokarmowym i nerkach.

Nie zanotowano znaczącego wpływu na płodność, jednak istnieją przypuszczenia, że leki, które hamują cyklooksygenazę i syntezę prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności przez wpływ na owulację, odwracalny po przerwaniu stosowania leku. Nie zanotowano żadnego działania embriotoksycznego ani teratogenego. Niemniej jednak, sodu naproksen podawany w późnej ciąży, przedłuża ciążę i poród. Zanotowano również że sodu naproksen może mieć działania niepożądane na układ krążenia u płodu (przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego, zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie płucne). Nie stwierdzono działania mutagennego i rakotwórczego naproksenu.

Sodu naproksen przenika przez łożysko i do mleka kobiety karmiącej piersią.

Efekty w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalne narażenie u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Żelaza tlenek żółty (E172)

Powidon (K-29/32)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Stearynian magnezu

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki produktu leczniczego Etrixenal dostępne są w blistrach PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 10 lub 20 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Proenzi s.r.o.

Oldřichovice 44

739 61 Třinec

Czechy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22236

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 grudnia 2014 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

08/2019