

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naproxen Orion 250 mg tabletit
Naproxen Orion 500 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg: Yksi tabletti sisältää 250 mg naprokseenia.
500 mg: Yksi tabletti sisältää 500 mg naprokseenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

250 mg Yksi Naproxen Orion 250 mg tabletti sisältää 60,83 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).
500 mg: Yksi Naproxen Orion 500 mg tabletti sisältää 121,66 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Naproxen Orion 250 mg tabletit:

Keltainen, laikukas, kaksoiskupera, viistoreunainen, pyöreä (halkaisija 10,5 mm), päällystämätön tabletti, jossa jakourteen toisella puolella merkintä ”T” ja toisella puolella ”18”. Tabletin toinen puoli on merkitsemätön.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Naproxen Orion 500 mg tabletit:

Keltainen, laikukas, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen, päällystämätön tabletti, jossa jakourteen toisella puolella merkintä ”T” ja toisella puolella ”20”. Tabletin toinen puoli on merkitsemätön. Koko 18,5 mm x 8 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

Nivelreuma, nivelrikko, selkärankareuma, akuutti kihti, akuutit tuki- ja liikuntaelinten sairaudet ja kuukautiskivut.

Lapset:

Juveniili idiopaattinen artriitti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4.).

Aikuiset

Nivelreuma, nivelrikko ja selkärankareuma

500–1000 mg jaettuna kahteen osa-annokseen, jotka otetaan 12 tunnin välein tai vaihtoehtoisesti kerran vuorokaudessa yhdellä kertaa. Seuraavissa tapauksissa suositellaan 750–1 000 mg:n latausannosta akuuttiin vaiheeseen:

- a. Potilailla, joilla on vaikeaa kipua yöaikaan tai aamujäykkyyttä
- b. Potilailla, jotka siirtyvät suurella annoksella annetun toisen antireumaattisen valmisteeseen käytöstä Naproxen Orion -valmisteeseen käyttöön
- c. Nivelrikkopotilailla, joilla kipu on hallitseva oire.

Akuutti kihti

Aluksi 750 mg ja 8 tunnin kuluttua 500 mg, jonka jälkeen 250 mg joka 8. tunti, kunnes kipu häviää.

Akuutit tuki- ja liikuntaelinten sairaudet ja kuukautiskivut

Aloitusannos on 500 mg, jonka jälkeen 250 mg 6–8 tunnin välein tarpeen mukaan. Enimmäisannos on 1 250 mg vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Tutkimukset osoittavat, että vaikka naprokseenin kokonaispitoisuus plasmassa ei muutu, plasman vapaan naprokseenin pitoisuus on iäkkäillä kohonnut. Tämän havainnon vaikutusta naprokseenin annosteluun ei tunneta. Kuten muidenkin lääkkeiden kohdalla, iäkkäille potilaille suositellaan käytettäväksi pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan, koska iäkkäät potilaat voivat saada haittavaikutuksia muita potilaita herkemmin. Potilaita pitää tarkkailla säännöllisesti ruoansulatuskanavan verenvuotojen takia tulehduskipulääkehoidon ajan. Iäkkäillä potilailla naprokseenin eliminaatio on hitaampaa, ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat (yli 5-vuotiaat, > 25 kg)

Juveniilin idiopaattisen artriitin hoitoon: 10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen, jotka otetaan 12 tunnin välein. Naprokseenia ei suositella käytettäväksi alle 16-vuotiaille lapsille mihinkään muuhun indikaatioon.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, pitäisi harkita pienempää annosta. Naprokseeni on vasta-aiheista potilaille, joilla lähtötason kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, koska naprokseenin metaboliittien kumuloitumista on havaittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta sekä dialyysipotilailla (ks. kohta 4.3).

Hoitoa pitää tarkastella säännöllisesti ja hoito pitää lopettaa, jos ei havaita hyötyä tai jos esiintyy intoleranssia.

Antotapa

Suun kautta. Otetaan mieluusti ruoan kanssa tai ruokailun jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Aktiivinen tai aiemmin sairastettu maha- tai pohjukaissuolihaava tai aktiivinen ruoansulatuskanavan verenvuoto (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodia tai todettu ruoansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto). Aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, naprokseeninatriumille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Koska ristiyliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia, naprokseenia ei pidä antaa potilaille, joille asetyylisalisyylihappo tai muu tulehduskipulääke on aiheuttanut astmaa, nuhaa, nenäpolyppeja tai urtikariaa. Nämä reaktiot saattavat johtaa kuolemaan ja näillä potilailla on raportoitu vaikeita anafylaktistyyppisiä reaktioita naprokseenille.

- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

- Vaikea sydämen vajaatoiminta.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.

Naprokseeni on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutukset voidaan minimoida käyttämällä pienintä mahdollista tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan, joka tarvitaan oireiden lievitykseen (ks. kohta 4.2 sekä ruoansulatuskanavaan ja sydämeen ja verisuonistoon liittyvät riskit jäljempänä). Jos potilaalla on jokin ruoansulatuskanavan häiriö anamneesissa tai jokin hyytymishäiriö tai potilas käyttää tulehduskipulääkkeitä pitkäaikaisesti, naprokseenia on käytettävä vain tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa.

Bronkospasmien mahdollisuus lisääntyy, jos potilailla on tai on joskus ollut keuhkoastma tai allergisia oireita tai yliherkkyyttä asetyylisalisyylihapolle.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden kohdalla, yksi tai useampi maksa-arvo saattaa kohota. Häiriöt maksan toiminnassa saattavat ennemminkin johtua yliherkkyydestä kuin suorasta toksisuudesta. Vakavia maksaan kohdistuvia vaikutuksia, mm. keltaisuutta ja (joissain tapauksissa fataalia) maksatulehdusta, on raportoitu tämän lääkkeen, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, kohdalla. Ristireaktioita on todettu.

SLE ja sekamuotoinen sidekudossairaus

Systeeminen lupus erythematosus ja sekamuotoinen sidekudossairaus lisäävät aseptisen meningiitin riskiä (ks. kohta 4.8).

Naprokseeni vähentää trombosyyttiaggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa.

Antikoagulaatiovalmisteita käyttäviä potilaita on seurattava huolellisesti naprokseenin käytön ajan.

Potilailla, jotka käyttävät naprokseenin lisäksi kumariinijohdoksia tai hepariinia, on suurentunut verenvuotoriski. Tässä tapauksessa hoidon hyötyjä ja riskejä on punnittava huolellisesti. Naprokseenin ja suuriannoksisen hepariinin (tai hepariinijohdosten) samanaikaista käyttöä ei missään tapauksessa suositella.

Potilailla, jotka käyttävät prostaglandiinisyntetaasin estäjiä, voi esiintyä vaikeita ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia. Ruoansulatuskanavan haavaumien tai verenvuotojen riski suurenee naprokseeniannoksen ja käytön keston myötä. Riski ei ole rajoittunut spesifiseen potilaspopulaatioon, mutta iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla siedettävyyden on ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen osalta heikompi kuin muilla. Suurin osa kuolemaan johtaneista ruoansulatuskanavan haitoista, joiden katsottiin liittyvän prostaglandiinisyntetaasin estoon, tapahtui tässä populaatiossa.

Anafylaktiset reaktiot

Yliherkkyyksireaktioita voi esiintyä alttiilla potilailla.

Anafylaksia (anafylaktistyyppisiä reaktioita) voi esiintyä riippumatta siitä, onko potilaalla anamneesissa yliherkkyyttä, myös potilailla, jotka eivät ole aiemmin altistuneet asetyylisalisyylihapolle, naprokseenille tai naprokseeninatriumille tai muille tulehduskipulääkkeille. Niitä voi esiintyä myös potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeema, bronkospastista reaktiiviteettia (esim. astma), nuha tai anamneesissa nenäpolyppejä. Kuten anafylaksi, myös anafylaktistyyppiset reaktiot voivat johtaa kuolemaan.

Joillakin potilailla on ilmoitettu lievää ääreisosien turvotusta.

Natriumretentiota ei ole ilmoitettu metaboliatutkimuksissa, mutta ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että joillakin potilailla, joilla on (oletettavasti) sydäntoiminnan poikkeavuutta, tämän haittavaikutuksen riski on suurentunut.

Munuaisiin kohdistuvat vaikutukset

Naprokseenivalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten toiminnan heikentymistä,

munuaisten vajaatoimintaa, akuuttia interstitiaalinfriittä, verivirtsaisuutta, valkuaisvirtsaisuutta, munuaisnystykuoliota ja silloin tällöin nefroottista oireyhtymää.

Munuaisten vajaatoimintapotilailla naprokseenia on käytettävä erittäin suurta varovaisuutta noudattaen, etenkin jos on kyse pitkäaikaishoidosta. Myös riittävästä diureesista on huolehdittava.

Jos munuaisperfuusio on heikentynyt, on suositeltavaa seurata munuaistoimintaa ennen naprokseenihoitoa ja sen aikana. Vaikea munuaisten vajaatoiminta on vasta-aihe, ks. kohta 4.3.

Vähentyneeseen prostaglandiinien tuotantoon liittyvä munuaisten vajaatoiminta Tulehduskipulääkkeen anto saattaa vähentää prostaglandiinien muodostumista annosriippuvaisesti ja jouduttaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Suurin riski on potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, joilla on sydämen vajaatoiminta tai maksan toimintahäiriö, diureetteja, ACE:n estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia käyttävillä potilailla sekä iäkkäillä potilailla. Näiden potilaiden munuaistoimintaa pitää seurata (ks. myös kohta 4.3).

Käyttö potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta

Varovaisuus on myös tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Varovaisuus on suositeltavaa, jos suuriannoksista naprokseenia annetaan iäkkäille potilaille, sillä on viitteitä siitä, että proteiineihin sitoutumattoman naprokseenin määrä on näillä potilailla suurentunut. Naprokseenin käyttö ei ole turvallista kirroosipotilaille, koska riski ruoansulatuskanavan haavaumille ja munuaisten toimintahäiriölle on suurentunut.

Naprokseeni vaikuttaa anti-inflammatorisesti, analgeettisesti ja kuumetta laskevasti, joten tietyt infektio-oireet saattavat peittyä.

Silmiin kohdistuvat vaikutukset

Harvinaisissa tapauksissa tulehduskipulääkkeiden (myös naprokseenin) käyttäjillä on ilmoitettu silmäpoikkeavuuksia, mm. näköhermon nystyn tulehdusta ja turvotusta sekä silmämunantakaista näköhermotulehdusta (ks. kohta 4.8), vaikkakaan syy-yhteyttä ei ole voitu varmistaa. Potilaiden, joilla on näköhäiriöitä naprokseenihoidon aikana, on käytävä silmätutkimuksessa.

Jos iho herkistyy tai jos potilaalle ilmaantuu rakkuloita tai muita pseudoporfyriaan viittaavia oireita, hoito on lopetettava ja potilasta seurattava huolellisesti.

Kun kortikosteroidihoito korvataan naprokseenilla osittain tai kokonaan, tavanomaisia kortikosteroidihoidon lopettamisen yhteydessä harkittavia varotoimia on noudatettava.

Naprokseenia ei suositella alle 5-vuotiaille potilaille, joiden paino on alle 25 kg.

Vaikutukset sydämeen, verisuonistoon ja aivoverenkiertoon

Potilaita, joilla on anamneesissa hypertensio ja/tai lievä tai keskivaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, on seurattava tarkoin ja neuvottava, sillä tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on ilmoitettu nesteretentiota ja turvotusta.

Kliinisten tutkimusten tulokset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttö (etenkin suurina annoksina ja pitkäaikaiskäytössä) voi olla yhteydessä lievästi suurentuneeseen valtimotromboosirisktiin (esim. sydäninfarktin tai aivohalvauksen riski). Epidemiologisten tutkimusten perusteella pieniannoksinen naprokseeni (1 000 mg/vrk) voi olla yhteydessä pienempään riskiin, mutta jonkinasteista riskiä ei voida sulkea pois.

Naprokseenin määrääminen vaatii tarkkaa harkintaa, jos potilaalla on kontrolloimaton hypertensio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiemmin todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimotauti ja/tai aivoverisuonisairaus. Sama harkinta on tarpeen ennen pitkäkestoisen hoidon aloittamista, jos potilaalla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (esim. hypertensio, hyperlipidemia, diabetes tai tupakointi).

Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on anamneesissa hypertensiota ja/tai sydämen vajaatoimintaa, sillä tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on ilmoitettu nesteretentiota ja turvotusta.

Yhteiskäyttö muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa

Naprokseenin ja muiden tulehduskipulääkkeiden (myös selektiivisten COX-2:n estäjien) samanaikaista käyttöä on vältettävä tulehduskipulääkkeisiin liittyvien vakavien haittavaikutusten kumulatiivisen riskin vuoksi.

Iäkkäät potilaat: Iäkkäillä potilailla esiintyy yleisemmin tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksia, etenkin ruoansulatuskanavan verenvuotoa ja perforaatioita, jotka saattavat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot: Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia ja perforaatioita, jotka voivat johtaa kuolemaan. Niitä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana riippumatta siitä, onko potilaalla ennako-oireita tai onko hänellä aiemmin ollut vaikeita ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski suurenee annosten myötä tai jos potilaalla on anamneesissa haavauma, etenkin, jos haavauman komplikaationa on esiintynyt verenvuotoa tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näillä potilailla hoito on aloitettava pienimmällä saatavana olevalla annostuksella, ja heidän kohdallaan on harkittava suojaavien valmisteiden (esim. misoprostolin tai protonipumpun estäjien) liittämistä hoitoon. Sama koskee myös potilaita, jotka tarvitsevat samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisylihappohoitoa tai jotakin muuta lääkevalmistetta, joka todennäköisesti suurentaa ruoansulatuskanavan haittojen riskiä (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalla on anamneesissa ruoansulatuskanavan toksisuutta, hänen on ilmoitettava lääkärille kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodosta). Tämä koskee etenkin iäkkäitä potilaita ja hoidon alkuvaiheita. Varovaisuus on tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti jotakin lääkitystä, joka voi suurentaa haavauma- tai verenvuotoriskiä, esimerkiksi suun kautta otettavia kortikosteroideja, antikoagulantteja (esim. varfariini), selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai trombosyyttiaggregaatiota estäviä lääkkeitä (esim. asetyylisalisylihappona) (ks. kohta 4.5).

Jos naprokseenihoitoa käyttävälle potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan verenvuoto tai haavauma, hoito on lopetettava.

Tulehduskipulääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa jokin ruoansulatuskanavan sairaus (haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti), sillä hoito voi pahentaa näitä sairauksia (ks. kohta 4.8).

Ihoreaktiot

Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu hyvin harvoin vaikeita, joskus kuolemaan johtaneita ihoreaktioita, mm. eksfoliativista dermatiittia, Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttää olevan suurin hoidon alkuvaiheissa: valtaosassa tapauksista reaktio alkoi ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Naprokseenihoito tulee lopettaa heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyyden merkkejä.

Raskauteen liittyvät varotoimenpiteet

Naprokseenihoito voi heikentää naisten hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät raskautta. Jos raskauden alkamisessa on vaikeuksia tai jos nainen on hedelmällisyystutkimuksissa, naprokseenihoidon lopettamista on harkittava.

Vesirokko voi poikkeustapauksissa aiheuttaa vaikeita ihon ja pehmytkudosten infektiokomplikaatioita.

Tulehduskipulääkkeiden mahdollista osuutta näiden infektioiden pahenemiseen ei toistaiseksi pystytä sulkemaan pois. Tästä syystä naprokseenihoitoa suositellaan vältettävän vesirokkopotilailla.

Minkä tahansa kipulääkkeen pitkäaikainen käyttö päänsäryn hoitoon voi pahentaa päänsärkyä. Jos näin tapahtuu tai epäillään tapahtuneen, on käännyttävä lääkärin puoleen ja lopetettava hoito. Jos potilaalla on päänsärky usein tai päivittäin päänsärkylääkkeiden säännöllisestä käytöstä huolimatta (tai sen seurauksena), liiallisesta lääkityksestä johtuva päänsärky on huomioitava diagnostiikassa.

Naproxen Orion sisältää laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Naproxen Orion sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdistelmiä tulee välttää naprokseenin kanssa:

Antikoagulantit

Tulehduskipulääkkeiden ja antikoagulanttien, kuten varfariinin tai hepariinin, yhteiskäyttöä ei pidetä turvallisena ilman lääketieteellistä valvontaa, koska tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa metotreksaattia samanaikaisesti naprokseenin kanssa, koska naprokseenin, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden, on havaittu eläinmalleissa vähentävän metotreksaatin tubulaarista eritystä ja siten mahdollisesti lisäävän sen toksisuutta.

Tiklodipiini

Tulehduskipulääkkeitä ei pidä antaa yhdessä tiklodipiinin kanssa suurentuneen verihutaleiden toiminnan eston vuoksi.

Tulehduskipulääkkeet ja asetyylisalisyylihappo

Muut kipulääkkeet mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2 -selektiiviset inhibiittorit: kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen (mukaan lukien asetyylisalisyylihappo) samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska se lisää haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.4).

Mifepristoni

Tulehduskipulääkkeitä ei pitäisi käyttää 8–12 vuorokauden mifepristonin annostelun jälkeen, koska tulehduskipulääkkeet voivat vähentää mifepristonin vaikutusta.

Käytettäessä naprokseenia seuraavien yhdistelmien kanssa annosta voidaan joutua säätämään tai potilasta tarkkailemaan:

Litium

Naprokseeni vähentää litiumin munuaispuhdistumaa. Tämän seurauksena litiumin pitoisuus seerumissa voi nousta jopa 40 %. Koska litiumilla on hyvin kapea terapeuttinen leveys, litiumin ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttöä pitäisi välttää, ellei seerumin litiumtasoa seurata säännöllisesti ja litiumin annosta voida pienentää.

Siklosporiini

Kuten kaikkien tulehduskipulääkkeiden kohdalla, varovaisuutta pitää noudattaa kun siklosporiinia annetaan samanaikaisesti naprokseenin kanssa, koska munuaistoksisuuden riski on lisääntynyt.

Probenesidi

Samanaikaisesti annosteltu probenesidi nostaa naprokseenin pitoisuutta plasmassa ja pidentää sen puoliintumisaikaa.

Diureetit ja muut verenpainelääkkeet

Varovaisuutta pitää noudattaa kun naprokseenia annostellaan samanaikaisesti diureettien kanssa, koska diureettinen vaikutus voi vähentyä. Joidenkin tähän luokkaan kuuluvien lääkeaineiden on raportoitu estäneen furosemidin natriureettista vaikutusta. Diureetit voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuutta.

Naprokseeni ja muut tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta.

ACE:n estäjät ja angiotensiini II antagonistit

ACE:n estäjän/angiotensiini II antagonistin yhtäaikainen annostelu tulehduskipulääkkeiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.4). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Tulehduskipulääkkeen ja ACE-estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Takrolimuusi

Tulehduskipulääkkeiden ja takrolimuusin yhteiskäyttö voi altistaa munuaistoksisuudelle.

Klopidogreeli

Terveillä vapaaehtoisilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että klopidogreeli lisää naprokseenin aiheuttamaa verenhukkaa ruoansulatuskanavassa. Sama pätee todennäköisesti kaikkiin tulehduskipulääkkeisiin.

Kortikosteroidit

Kuten kaikkien tulehduskipulääkkeiden kohdalla, varovaisuutta pitää noudattaa kun kortikosteroideja annostellaan samanaikaisesti naprokseenin kanssa, koska ruoansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski on lisääntynyt.

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)

Ruoansulatuskanavan verenvuodon riski on lisääntynyt kun verihiutaleiden aggregaatiota estäviä lääkkeitä ja selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeet) käytetään yhdessä tulehduskipulääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Hydantoiinit, sulfonamidit ja sulfonyyliureat

Naprokseeni sitoutuu suuressa määrin plasman albumiiniin. Siksi hydantoiineja, antikoagulantteja, muita tulehduskipulääkkeitä, asetyylisalisyylihappoa tai sulfonamidia (joka sitoutuu suuressa määrin proteiineihin) samanaikaisesti saavia potilaita pitää tarkkailla näiden lääkkeiden yliannostuksen oireiden vuoksi. Hydantoiinia, sulfonamidia tai sulfonyyliureaa samanaikaisesti saavia potilaita pitää tarkkailla ja tarvittaessa muuttaa annostusta. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu interaktioita naprokseenin ja antikoagulanttien tai sulfonyyliureoiden välillä, mutta varovaisuutta pitää noudattaa, koska interaktioita on havaittu muilla tämän luokan ei-steroidirakenteisilla lääkeaineilla.

Naprokseenin käyttö suositellaan keskeytettäväksi väliaikaisesti 48 tuntia ennen lisämunuaisten toimintaa mittaavia kokeita, koska naprokseeni voi häiritä 17-ketogeenisten steroidien määrityksiä. Naprokseeni voi häiritä myös ja 5-hydroksi-indolietikkahapon määrityksiä.

Kinoloni-antibiootit

Eläinkokeet osoittavat, että tulehduskipulääkkeet voivat lisätä kinoloni-antibiootteihin liittyvää kouristusten riskiä. Potilailla, jotka käyttävät kinoloneja, voi olla suurempi riski saada kouristuksia.

Sydänglykosidit

Tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, laskea glomerulusten suodatusnopeutta sekä nostaa sydänglykosidien pitoisuutta plasmassa kun niitä annetaan samanaikaisesti sydänglykosidien kanssa.

Tsidovudiini ja ibuprofeeni

Tulehduskipulääkkeiden ja tsidovudiinin yhteiskäyttö lisää hematologisen toksisuuden riskiä. On näyttöä siitä, että samanaikaisesti tsidovudiinia ja ibuprofeenia saavilla HIV-positiivilla hemofiilipotilailla on lisääntynyt riski saada hemartroosi tai hematooma.

Asetyylisalisyylihappo

Kliinisen farmakodynaamisen tiedon mukaan pidempään kuin vuorokauden jatkunut naprokseenin samanaikainen käyttö voi heikentää matala-annoksen asetyylisalisyylihapon vaikutusta verihutaleiden aktiivisuuteen, ja tämä tila saattaa pysyä useita päiviä naprokseenin käytön lopettamisen jälkeen. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Naprokseenin ja seuraavien lääkeaineiden yhdistelmien kliinistä merkitystä ei vielä ole todettu:

Samanaikainen antasidi- tai kolestyramiini-lääkitys tai ruokailu voi hidastaa naprokseenin imeytymistä, mutta se ei vaikuta imeytymisen määrään.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1%:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana naprokseenia ei pitäisi käyttää ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää naprokseenia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön

- sydän ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehysten sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihutaleiden aggregaation estolle ja mahdollisesti vuotoajan pitenemiselle, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi naprokseeni on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Plasman naprokseenipitoisuudesta noin 1 % erittyy äidinmaitoon. Prostaglandiinisynteesin estosta johtuvien haittavaikutusten mahdollisuutta vastasyntyneillä ei voida sulkea pois. Naprokseenin käyttöä imetyksen aikana pitää välttää.

Hedelmällisyys

Syklo-oksigenaasia tai prostaglandiinisynteesiä estävien tuotteiden on havaittu heikentävän naisten hedelmällisyyttä vaikuttamalla ovulaatioon. Tämä vaikutus palautuu kun hoito lopetetaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Naprokseeni voi aiheuttaa uneliaisuutta, heitehuimausta, kiertoahuimausta, unettomuutta, uupumusta, näköhäiriöitä tai masennusta. Joissain tapauksissa tämä voi vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin havaitut haittatapahtumat kohdistuvat ruoansulatuskanavaan. Vakavampia reaktioita, joita voi esiintyä, ovat ruoansulatuskanavan verenvuoto, joka voi joskus johtaa kuolemaan erityisesti iäkkäillä (ks. kohta 4.4), tulehdus, haavauma, perforaatio, ylemmän ja alemman ruoansulatuskanavan obstruktio, veriulosteet, verioksenus, stomatiitti, haavaisen koliitin ja Crohnin taudin paheneminen (ks. kohta 4.4), ruokatorvitulehdus, gastriitti ja pankreatiitti.

Naprokseenilääkityksen aikana havaittiin seuraavia haittavaikutuksia ja oireita, joiden vaikeusaste ja esiintymistiheys vaihteli ja jotka eivät kaikissa tapauksissa johtaneet hoidon lopettamiseen.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutuksen esiintymistiheys | | | | | |
|--------------------|------------------------------------|---|-------------------|---|-------------------|---------------------|
| | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon |
| Veri ja Imukudos | | Mustelmat, trombosyyttiaggregaation heikkeneminen, vuotoajan pidentyminen | | Hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvon pieneneminen, aplastinen tai hemolyytinen anemia, trombosytopenia, neutropenia, granulotsytopenia, agranulosytoosi, eosinofilia, leukopenia | | |
| Immunijärjestelmä | | | | Anafylaktinen reaktio | | Allergiset reaktiot |
| Aineenvaihdunta ja | | | | Ruokahalun heikkeneminen | | |

| | | | | | | |
|---|--|---|--|--|--|--|
| ravitse- mus | | | | | | |
| Psyyk- kiset häiriöt | | | | Unettomuus, hermostunei- suus, euforia, poikkeavat unet, keskittymis- kyvyn heikkenemi- nen, kognitiivis- ten toimintojen heikkenemi- nen, lievä masennus, hallusinaa- tiot, sekavuus | | |
| Hermos- to | | Pään- särky, huimaus, uneliai- suus, pyörrytys | Parestesia | Aseptinen meningiitti, angio- edeema, kouristus- kohtaukset | | |
| Silmät | | Näkö- häiriöt | Näön- sumene- minen | Sarveis- kalvon samentumat, papilliitti, silmämunan- takainen näköhermo- tulehdus, papilledema | | |
| Kuulo ja tasapaino- elin | | Korvien soiminen | Kierto- huimaus, kuulohäiriöt | | | |
| Sydän | | | Sydämen- tykytys | Verenpai- neen kohoaminen, sydämen vajaatoiminta | | |
| Verisuo- nisto | | | | Vaskuliitti | | |
| Hengitys- elimet, rintakehä ja välikar- sina | | Hengen- ahdistus | | Keuhkopöhö, eosinofiili- nen keuhko- kuume, astma | | |
| Ruoan- sulatus- elimistö | | Närästys, pahoin- vointi, epämuka- va tunne epigast- | Oksentelu, ruoansu- latuskanavan verenvuoto, peptinen haavauma, | Ruoansulatus- kanavan perforaatio, ei- peptiset haavaumat, koliitti, | | Gastriitti, suolitukos, ulseratiivi- sen koliitin ja Chronin taudin |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|
| | | riumin tai vatsan alueella, ummetus, ilma-vaivat | suutulehdus (harvoin haavainen), jano, dyspepsia, ripuli, veriulosteet | esofagiitti, verioksenus, haimatulehdus, suun kuivuus, nielun ärsytys | | paheneminen |
| Maksa ja sappi | | | Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset | Transaminaasi-, AFOS- tai bilirubiiniarvojen suureneminen, ikterus, maksatulehdus, joka on muutamassa tapauksessa johtanut kuolemaan | | |
| Iho ja ihonalainen kudosis | | Ihottuma, kutina | Purppura | Hiustenlähtö, nokkosihottuma, erythema multiforme, valoyliherkkyyksireaktiot mukaan lukien krooninen ihoporfyria, kroonista ihoporfyriaa muistuttavat tapaukset, epidermolysis bullosa, epidermaalinen nekrolyysi, erythema nodosum, punajäkälä, märkärakku-laiset reaktiot, lääkeihottuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä | | |
| Luusto, lihakset ja sidekudosis | | | | Lihashyökköus | | Myalgia, SLE (systeminen lupus erythematosus) |

| | | | | | | |
|---|--|----------------------|---------|--|--|-----------------------|
| Munuaiset ja virtsatiet | | | | Pollakisuria, proteinuria, glomerulonefriitti, interstitiaali-nefriitti, munuaisten papilla-nekroosi, nefroottinen oireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta, hematuria, seerumin kreatiniiniarvojen suureminen, hyperkalemia | | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | | | | Naisen hedelmättömyys |
| Yleisoireet ja antopai-kassa todettavat haitat | | Ääreisosien turvotus | Hikoilu | Uupumus, ruumiinlämmön lasku, kuume | | Huonovointisuus |

Tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on ilmoitettu turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa.

Kliinisten tutkimusten tulokset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että naprokseenin käyttö etenkin suurina annoksina ja pitkäaikaiskäytössä voi olla yhteydessä lievästi suurentuneeseen valtimotromboosiriskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen oireita voivat olla letargia, huimaus, uneliaisuus, päänsärky, vatsakipu, vatsavaivat, ruoansulatuskanavan verenvuoto, ripuli (harvoin), närästys, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi,

oksentelu, maksan toiminnan ohimenevät muutokset, maksavaurio, hypoprotrombinemia, desorientaatio, kiihtyneisyys, tinnitus, pyörtyminen, kouristukset (harvoin), akuutti munuaisten vajaatoiminta, apnea ja metabolinen asidoosi.

Hypertensiota, hengityslamaa ja koomaa voi esiintyä harvoin tulehduskipulääkkeiden käytön jälkeen.

Yhdessä naprokseenin yliannostustapauksessa hypotrombinaemiasta johtuva ohimenevä protrombiinajan pidentyminen saattoi johtua K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden synteessin selektiivisestä estymisestä.

Muutamilla potilailla on esiintynyt kouristuksia, mutta ei tiedetä liittyivätkö ne naprokseeniin. Naprokseenin hengenvaarallista annosta ei tiedetä.

Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu anafylaktistyyppisiä reaktioita, joita voi esiintyä yliannostuksen yhteydessä.

Hoito

Ensisijaishoitona imeytymistä ehkäistään mahahuuhtelun avulla ja sen jälkeen juotetaan vettä tai hedelmäjuomaa, jonka kanssa annetaan lääkehiltä (adsorbentti) ja natriumsulfaattia (laksatiivi). Jos määrä on suuri, on aiheellista tehdä mahahuuhtelu ja jättää lääkehiltä ja natriumsulfaattia mahaan.

Happo-emästatapainoa on seurattava huolellisesti mahdollisen vaikean metabolin asidoosin vuoksi.

Hyvä virtsaneritys on varmistettava.

Munuaisten ja maksan toimintaa on seurattava tarkasti.

Potilasta on tarkkailtava vähintään neljän tunnin ajan, jos hänen epäillään saaneen myrkyllisen määrän naprokseenia.

Toistuvia tai pitkittyneitä kouristuksia on hoidettava suonensisäisellä diatsepaamilla.

Potilaan kliininen tila voi edellyttää muita toimenpiteitä.

Jatkohoito on elintoimintoja tukevaa ja oireenmukaista.

Hemodialyysi ei pienennä naprokseenipitoisuuksia plasmassa, sillä naprokseeni sitoutuu suuressa määrin proteiineihin. Hemodialyysi voi kuitenkin olla aiheellinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, propionihappojohdokset, ATC-koodi: M01AE02.

Toimintamekanismi

Naprokseeni on ei-steroidirakenteinen tulehduskipulääke, joka alentaa kuumetta. Tämä on osoitettu klassisilla eläinkoemalleilla. Naprokseenin tulehdusta estävät vaikutukset tulevat esiin myös eläimillä, joilta on poistettu lisämunuaiset, mikä osoittaa että naprokseenin vaikutus ei välity aivolisäkelisämunuaisakselin kautta.

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, naprokseeni estää prostaglandiinisyntetaasia. Tarkkaa tulehdusta estävää vaikutusmekanismia ei tunneta, kuten ei muidenkaan tulehduskipulääkkeiden kohdalla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Imeytyminen ruoansulatuskanavasta suun kautta annosteltuna on käytännössä täydellistä ja suhteellisen nopeaa. Suun kautta annostelun jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa ruokailuajankohdasta riippuen. Veressä naprokseeni on pääasiallisesti muuttumattomassa muodossa ja suurelta osin sitoutuneena albumiiniin. Kahdesti vuorokaudessa annostuksella tasapainotila saavutetaan 3 päivän kuluessa hoidon aloittamisesta.

Jakautuminen

Naprokseeni sitoutuu normaaleilla annoksilla vahvasti plasman proteiineihin (> 99 %).

Krooninen alkoholimaksasairaus pienentää naprokseenin kokonaispitoisuutta plasmassa, mutta sitoutumattoman naprokseenin pitoisuus kasvaa. Iäkkäillä sitoutumattoman naprokseenin pitoisuus plasmassa suurenee, vaikka kokonaispitoisuus plasmassa pysyy muuttumattomana.

Biotransformaatio

30 % naprokseenista muunnetaan maksassa 6-O-demetyylinaprokseeniksi.

Eliminaatio

Annostuksen suurentuessa erittyminen virtsaan on nopeampaa kuin mitä lineaaristen prosessien perusteella voitaisiin olettaa. Puoliintumisaika plasmassa on noin 11–15 tuntia. Noin 95 % annoksesta erittyy glomerulussuodatuksen kautta virtsaan, pääasiassa naprokseenina, 6-O-demetyylinaprokseenina tai näiden konjugaatteina.

Farmakokinetiikka erityispotilasryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Koska naprokseeni, sen metaboliitit ja konjugaatit erittyvät ensisijaisesti munuaisten kautta, naprokseenin metaboliitit voivat kertyä munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Naprokseenin eliminaatio on vähentynyt potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Naprokseenia sisältäviä valmisteita ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on keskivaikea/vaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Pediatriset potilaat

Naprokseenin farmakokineettinen profiili 5–16-vuotiailla lapsilla on samankaltainen kuin aikuisilla, vaikka puhdistuma on yleensä suurempi lapsilla. Naprokseenin farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty alle 5-vuotiailla lapsipotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Naprokseeni ei ollut karsinogeeninen rotilla kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa, jossa naprokseenia annettiin 8, 16 ja 24 mg/kg vuorokaudessa ruoan yhteydessä SpragueDawley -rotille.

Mutageenisuus

Mutageenisuutta tutkittiin viidessä *Salmonella typhimurium*- ja yhdessä *Saccharomyces cerevisiae* -solulinjassa sekä hiiren lymfoomatestiä käyttäen. Naprokseeni ei ollut mutageeninen näissä testeissä.

Hedelmällisyys

Naprokseeni ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen tutkimuksissa, joissa sitä annettiin suun kautta 30 mg/kg vuorokaudessa urosrotille ja 20 mg/kg vuorokaudessa naarasrotille.

Teratogeenisuus

Naprokseeni ei ollut teratogeeninen kun sitä annettiin suun kautta 20 mg/kg vuorokaudessa rotille ja kaneille organogeneesin aikana.

Peri-/postnataali vaikutukset

Kun tiineinä oleville rotille annettiin suun kautta naprokseenia annoksilla 2, 10 ja 20 mg/kg vuorokaudessa tiineyden viimeisen kolmanneksen aikana, synnytys vaikeutui. Tämä on tunnettu vaikutus tämä luokan yhdisteillä ja sama vaikutus on kuvattu myös asetyylisalisyylihapolla ja indometasiinilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Natriumitärkkelysglykolaatti
Povidoni (E1201)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Naproxen Orion –tabletit ovat saatavilla kirkkaissa PVC/PE/PVdC –alumiiniläpipainopakkauksissa ja valkoisessa läpinäkymättömässä HDPE-purkissa, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropeenikierrekorkki, jossa on induktiosinetöity sisäpinta.

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaus: 7, 10, 12, 15, 16, 20, 24, 25, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 ja 500 tablettia

HDPE-purkki:

Naproxen Orion 250 mg tabletit: 30, 100, 250 ja 1 000 tablettia

Naproxen Orion 500 mg tabletit: 30, 100 ja 500 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
FRN 1913, Floriana
Malta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

250 mg: 33891

500 mg: 33892

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.11.2021