

1. LEGEMIDLETS NAVN

Macugen 0,3 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En enkeltdose i ferdigfylt sprøyte gir 1,65 mg pegaptanibnatrium, som tilsvarer 0,3 mg av den frie syren av oligonukleotidet, i et nominelt volum på 90 mikroliter.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.
Oppløsningen er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Macugen er indisert for behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

KUN TIL INTRAVITREAL BRUK

Behandling med Macugen er kun for intravitreal injeksjon og skal bare administreres av spesialist i øyesykdommer som har erfaring med intravitreale injeksjoner.

Macugen 0,3 mg skal administreres en gang hver sjette uke (9 injeksjoner per år) ved intravitreal injeksjon i det affiserte øyet.

Macugen skal undersøkes visuelt for eventuelle partikler eller misfarging før administrering (se pkt. 6.6).

Injeksjonsprosedyren skal utføres under aseptiske forhold, som inkluderer bruk av kirurgisk hånddesinfeksjon, sterile hansker, steril operasjonsdekning og et sterilt øyelokksspekulum (eller tilsvarende) og tilgjengelig steril paracentese (om nødvendig). Pasientens sykehistorie vedrørende hypersensitivitetsreaksjoner bør sjekkes grundig før den intravitreale prosedyren utføres (se pkt. 4.4.) Tilstrekkelig anestesi og et bredspektret topikalt mikrobicid skal gis før injeksjon.

Hos pasienter behandlet med Macugen er det observert forbigående økning i intraokulært trykk etter injeksjonen. Derfor bør blodgjennomstrømming i synsnervehodet og intraokulært trykk monitoreres. Dessuten skal pasientene monitoreres nøye for endoftalmitt i to uker etter injeksjonen. Pasienten skal oppfordres til umiddelbart å rapportere om eventuelle symptomer på endoftalmitt (se pkt. 4.4).

Spesielle pasientgrupper:

Nedsatt leverfunksjon:

Macugen er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Det kreves imidlertid ingen spesielle forholdsregler til denne pasientgruppen (se pkt. 5.2)

Nyresvikt:

Macugen er ikke tilstrekkelig undersøkt hos pasienter med kreatininclearance <20 ml/min. Det er ikke nødvendig å ta spesielle forholdsregler for pasienter med kreatininclearance over 20 ml/min (se pkt. 5.2).

Barn og unge:

Macugen er ikke undersøkt hos pasienter under 18 år. Bruk til barn og unge anbefales derfor ikke.

Eldre pasienter:

Det er ikke nødvendig å ta spesielle forholdsregler.

Kjønn:

Det er ikke nødvendig å ta spesielle forholdsregler.

4.3 Kontraindikasjoner

Aktiv eller mistenkt okulær eller periokulær infeksjon.

Kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som forventet ved intravitreale injeksjoner kan man se forbigående økning i intraokulært trykk. Blodgjennomstrømming i synsnervhodet skal derfor kontrolleres, og forhøyet intraokulært trykk må håndteres på en egnet måte etter injeksjonen.

Umiddelbare (på samme dag som injeksjonen) og forsinkede intravitreale blødninger kan oppstå etter pegaptanib-injeksjoner.

Intravitreale injeksjonsprosedyrer er forbundet med en risiko for endoftalmitt; i de kliniske studiene med Macugen var insidensen av endoftalmitt 0,1% per injeksjon.

Etter markedsføring har tilfeller av anafylaksi/anafylaktoide reaksjoner, inkludert angioødem, blitt observert inntil flere timer etter intravitreale injeksjoner. Det har ikke blitt fastslått om det i disse tilfellene er noen direkte sammenheng med Macugen, noen av de andre legemidlene som administreres som del av forberedelse til injeksjonen, eller med andre faktorer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelinteraksjonsstudier er ikke utført med Macugen. Pegaptanib metaboliseres av nukleaser og det er derfor liten sannsynlighet for cytokrom P450-medierte legemiddelinteraksjoner.

To tidlige kliniske studier utført på pasienter som fikk Macugen alene og i kombinasjon med PDT (fotodynamisk behandling) viste ingen tydelige forskjeller i plasmafarmakokinetikken for pegaptanib.

4.6 Graviditet og amming

Pegaptanib har ikke blitt undersøkt hos gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige, men har vist reproduksjonstoksisitet ved høye eksponeringsnivåer (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Den systemiske eksponeringen for pegaptanib forventes å være svært lav etter okulær administrering. Likevel skal Macugen bare brukes under graviditet hvis den potensielle fordelen for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Det er ikke kjent om Macugen skilles ut i morsmelk. Macugen anbefales ikke brukt under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter kan oppleve midlertidig tåkesyn etter å ha fått intravitreal injeksjon med Macugen. De bør ikke kjøre eller bruke maskiner før disse symptomene har opphørt.

4.8 Bivirkninger

Macugen ble gitt til 892 pasienter i kontrollerte studier i ett år (totalt antall injeksjoner = 7545, gjennomsnittlig antall injeksjoner/pasient = 8,5) ved doser på 0,3, 1,0 og 3,0 mg. Alle tre dosene viste en tilsvarende sikkerhetsprofil. Hos de 295 pasientene som ble behandlet med anbefalt dose på 0,3 mg i ett år (totalt antall injeksjoner = 2478, gjennomsnittlig antall injeksjoner/pasient = 8,4), opplevde 84% av pasientene en bivirkning som utprøverne mente skyldtes injeksjonsprosedyren, 3% av pasientene opplevde en alvorlig bivirkning muligens relatert til injeksjonsprosedyren, og 1% opplevde en bivirkning muligens relatert til injeksjonsprosedyren som medførte opphør av studiebehandlingen. Tjuesju prosent (27%) av pasientene opplevde en bivirkning som utprøverne mente kunne tilskrives det aktuelle legemidlet. To pasienter (0,7%) opplevde alvorlige bivirkninger som kan være relatert til legemidlet. En av disse pasientene hadde en aortaaneurisme, den andre hadde en retina avløsning og retinalblødning.

Alvorlige bivirkninger i øyet rapportert hos pasienter som har fått Macugen er endoftalmitt (12 tilfeller, 1%), retinalblødning (3 tilfeller, <1%), blødninger i glasslegemet (2 tilfeller, <1%), og retina avløsning (4 tilfeller, <1%).

Sikkerhetsdata beskrevet nedenfor summerer alle prosedyrerelaterte og potensielt legemiddelrelaterte bivirkninger hos de 295 pasientene i gruppen som ble behandlet med 0,3 mg. Bivirkningene er klassifisert etter organklasse og frekvens (svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$)).

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlig Mareritt, depresjoner

Nevrologiske sykdommer

Vanlig Hodepine

Øyesykdommer

Disse okulære bivirkningene ble vurdert til å muligens være relatert til behandling med Macugen (enten injeksjonsprosedyren eller på grunn av Macugen), men ble i hovedsak vurdert å være relatert til injeksjonsprosedyren

Svært vanlig Betennelse i forkammer, øyesmerte, økt intraokulært trykk, keratitis punctate, fremmedlegemer eller uklårheter i glasslegemet

Vanlig Sykelig fornemmelse i øyet, katarakt, konjunktival blødning, konjunktival hyperemi, konjunktivalødem, konjunktivitt, korneadystrofi, kornea epiteldefekt, forstyrrelse i kornealepitel, kornealødem, tørre øyne, endoftalmitt, øyesekret, øyebetennelse, øyeirritasjon, kløe i øyet, rødhet i øyet, hevelse i øyet, ødem i øyelokket, økt tåreproduksjon, makuladegenerasjon, pupillutvidelse, ubehag i øyet, okulær hypertoni, periorbitalhematom, fotosensibilitet, lysfornemmelser, retinale blødninger, (tåke-) uklart syn, nedsatt synsskarphet, synsforstyrrelser, avløsning og forstyrrelser i glasslegemet

Mindre vanlig Astenopi, blefaritt, allergisk konjunktivitt, kornea-avleiringer, blødning i øyet, kløe på øyelokket, keratitt, blødning i glasslegemet, svekket pupillrefleks, kornea-aberrasjon, retinal eksudasjon, øyelokk ptosis, arr på retina, chalazion, korneaerosjon, senket intraokulært trykk, reaksjon på injeksjonsstedet, vesikler på injeksjonsstedet, netthinneavløsning, korneale forstyrrelser, retinal arterieokklusjon, retinal rift, ektropion, forstyrrelser i øyets bevegelse, øyelokksirritasjon, hyfemi, forstyrrelser i pupillen, forstyrrelser i iris, okulær ikterus, uveitt i fremre kammer, avleiringer i øyet,

iritt, optisk nervefordypning, deformasjon av pupillen, retinal veneokklusjon og prolaps av glasslegemet

Sykdommer i øre- og labyrint

Mindre vanlig Døvhhet, forverring av Meniere's sykdom, svimmelhet

Hjertesykdommer

Mindre vanlig Palpitasjoner

Karsykdommer

Mindre vanlig Hypertoni, aortaaneurisme

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlig Rhinoré

Mindre vanlig Nasofaryngitt

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlig Oppkast, dyspepsi

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlig Kontaktdermatitt, eksem, hårfargeforandringer, utslett, kløe, nattlig svette

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlig Ryggsmerter

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlig Trøtthet, stivhet, ømhet, brystmerter, influensalignende sykdom

Undersøkelser

Mindre vanlig Økte verdier av gamma-glutamyltransferase aktivitet

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Mindre vanlig Abrasjon

Tre hundre og syttifire (374) pasienter ble behandlet uavbrutt med Macugen i opptil 2 år (128 fikk 0,3 mg, 126 fikk 1 mg, og 120 fikk 3 mg). Samlede sikkerhetsdata var i overensstemmelse med sikkerhetsdataene etter ett år, og det kom ikke fram noen nye sikkerhetsaspekter. Hos de 128 pasientene som ble behandlet med den anbefalte dosen på 0,3 mg i opptil 2 år (totalt antall injeksjoner i det andre året = 913, et gjennomsnittlig antall injeksjoner i det andre året på = 6,9), ble det ikke sett noen åpenbar konsekvent økning i hyppighet av uønskede hendelser sammenlignet med det man så det første året.

Erfaring etter markedsføring: Sjeldne tilfeller av anafylaksi/anafylaktoide reaksjoner, inklusive angioødem, har blitt rapportert hos pasienter inntil flere timer etter administrasjon av pegaptanib gitt sammen med andre legemidler som del av forberedelse til injeksjonen (se pkt.4.2 og 4.4).

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med Macugen etter de kliniske studiene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre øyemidler, ATC-kode: S01LA03

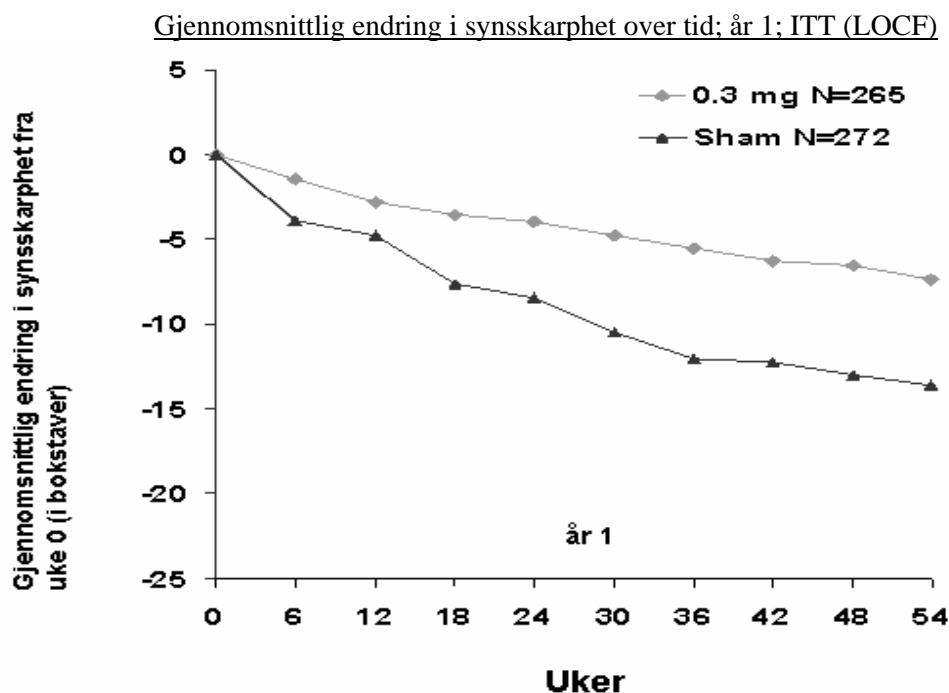
Pegaptanib er et pegylert og modifisert oligonukleotid som bindes med høy spesifisitet og affinitet til ekstracellulær vaskulær endotel vekst faktor (VEGF₁₆₅) og hemmer dens aktivitet. VEGF er et utskilt protein som induserer angiogenese, vaskulær permeabilitet og inflammasjon som igjen tenkes å bidra til utviklingen av den neovaskulære (våte) formen av AMD. VEGF₁₆₅ er VEGF-isoformen som hovedsakelig er involvert i patologisk okulær neovaskularisering. Den selektive hemmingen med pegaptanib i dyr viste seg like effektiv i å undertrykke patologisk neovaskularisering som pan-VEGF-hemming, men pegaptanib påvirket imidlertid ikke normale blodkar mens hemming av pan-VEGF påvirket normale blodkar. Redusert økning i gjennomsnittlig total lesjonstørrelse, omfang av koroidal neovaskularisering (CNV) og omfang av fluorescein lekkasje er påvist hos pasienter med AMD som behandles med Macugen.

Pegaptanib ble undersøkt i to kontrollerte, dobbelt-blinde og identisk designede randomiserte studier (EOP1003; EOP1004) hos pasienter med neovaskulær AMD. I alt 1190 pasienter ble behandlet (892 Macugen, 298 simulert injeksjon (kontroll) med en gjennomsnittlig alder på 77 år. Pasientene gjennomgikk gjennomsnittlig 8,4-8,6 behandlinger av totalt 9 mulige, på tvers av alle behandlingsarmer i det første året.

Pasientene ble randomisert og fikk simulert injeksjon eller 0,3 mg, 1 mg eller 3 mg Macugen gitt som intravitreal injeksjon hver 6. uke i 48 uker. Verteporfin fotodynamisk behandling (PDT) var tillatt basert på utprøvernes skjønn til pasienter med overveiende klassiske lesjoner.

De to studiene inkluderte pasienter med alle neovaskulære AMD-lesjon undergrupper (25% overveiende klassiske, 39% okkulte ikke klassiske og 36% minimalt klassiske), lesjonstørrelse opp til 12 discområder, av disse kunne opp til 50% inkludere subretinal blødning og/eller opp til 25% fibrotiske arr eller atropisk skade. Pasienter hadde opp til en tidligere PDT og grunnlinjesynsskarphet i det undersøkte øyet mellom 20/40 og 20/320.

Etter ett år viste pegaptanib 0,3 mg en statistisk signifikant fordel for det primære effektive endepunktet; andel pasienter som har tapt mindre enn 15 bokstaver i synsskarphet (forhåndsspesifisert pooled analyse, pegaptanib 0,3 mg 70% versus simulert injeksjon (sham) 55%, p= 0,0001; EOP 1003 pegaptanib 0,3 mg 73% versus simulert injeksjon 59%, p= 0,0105; EOP1004 pegaptanib 0,3 mg 67% versus simulert injeksjon 52%, p= 0,0031).



ITT: Intention to treat, LOCF: Siste observasjon (Last Observation Carried Forward),
 N: Antall inkluderte pasienter, Sham: simulert injeksjon (kontroll)

Behandling med pegaptanib 0,3 mg har vist seg gunstig uavhengig av lesjon-subtype, lesjonsstørrelse og synsskarphet, samt alder, kjønn og irispigmentering før behandlingsstart, og foregående eller samtidig PDT-bruk

Mot slutten av det første året (uke 54), ble 1053 pasienter rerandomisert til enten å fortsette eller å avslutte behandlingen til og med uke 102.

I gjennomsnitt ble fordelene med behandling opprettholdt i 102 uker med vedvarende opprettholdelse av synsskarphet hos pasienter som ble rerandomisert til å fortsette med pegaptanib. Pasienter som ble rerandomisert til å avslutte pegaptanib etter ett år, tapte synsskarphet det andre året.

Oversikt over gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline til uke 6, 12, 54 og 102 (LOCF*)						
	EOP 1003			EOP 1004		
	0,3-0,3	0,3-avsluttet	Sham**-sham/sham + avsluttet	0,3-0,3	0,3-avsluttet	Sham**-sham/sham + avsluttet
N	67	66	54	66	66	53
Gjennomsnittlig endring i synsskarphet i uke 6	-1,9	-0,0	-4,4	-1,9	-2,0	-3,4
Gjennomsnittlig endring i synsskarphet i uke 12	-4,3	-2,0	-4,8	-2,8	-2,2	-4,7
Gjennomsnittlig endring i synsskarphet i uke 54	-9,6	-4,3	-11,7	-8,0	-7,6	-15,6
Gjennomsnittlig endring i synsskarphet i uke 102	-10,8	-9,7	-13,1	-8,0	-12,7	-21,1

* LOCF: Siste observasjon (Last Observation Carried Forward)

** Sham: simulert injeksjon (kontroll)

Data over en toårsperiode indikerer at Macugenbehandling bør initieres så tidlig som mulig. Ved langt fremskreden sykdom må man vurdere nytten av oppstart og fortsatt behandling med Macugen i forhold til muligheten til å beholde et funksjonelt syn.

Macugenbehandling gitt i begge øyne samtidig er ikke undersøkt.

Sikkerhet og effekt av Macugen gitt i over 2 år har ikke blitt vist.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Hos dyr absorberes pegaptanib sakte i systemisk sirkulasjon etter intravitreal administrering i øyet. Absorpsjonshastigheten fra øyet er det hastighetsbegrensende trinn for pegaptanibs fordeling hos dyr, og er sannsynligvis også det hos mennesker. Gjennomsnittlig \pm standard avvik tilsynelatende plasma

halveringstid for pegaptanib etter en 3 mg (10 ganger den anbefalte dose) monokulær dose er på 10 ± 4 dager hos mennesker.

En gjennomsnittlig maksplasmakonsentrasjon på omtrent 80 ng/ml oppstår innen 1 til 4 dager etter en 3 mg monokulær dose hos mennesker. Det gjennomsnittlige arealet under plasmakonsentrasjons-tids kurven (AUC) er omtrent 25 $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$ ved denne dosen. Pegaptanib akkumuleres ikke i plasma når det gis intravitrealt hver 6. uke. I doser lavere enn 0,5 mg/øye, er det ikke sannsynlig at plasmakonsentrasjoner av pegaptanib overstiger 10 ng/ml.

Den absolutte biotilgjengelighet av pegaptanib etter intravitreal administrering har ikke blitt målt i mennesker, men er omtrent 70-100% hos kaniner, hunder og aper.

Hos dyr som ble gitt pegaptanib i doser på opptil 0,5 mg/øye i begge øyne, var plasmakonsentrasjonene 0,03% til 0,15% av væsken i glasslegemet.

Distribusjon/Metabolisme/Ekskresjon

Hos mus, rotter, kaniner, hunder og aper distribueres pegaptanib primært til plasmavolum og blir ikke distribuert i stor grad til perifert vev etter intravenøs administrering. Tjuefire timer etter intravitreal administrering av radiomerket dose med pegaptanib til begge øyne hos kanin, ble radioaktiviteten i hovedsak distribuert til væsken i glasslegemet, netthinnen og kammervann. Etter intravitreal og intravenøs administrering av radiomerket pegaptanib til kaniner ble den høyeste konsentrasjon av radioaktivitet (unntatt øyet hvor den intravitreale dosen ble gitt) funnet i nyrene. Hos kaniner, ble en del av nukleotidet, 2'-fluorouridin, funnet i plasma og i urinen etter en enkelt dose radiomerket pegaptanib gitt intravenøst og intravitrealt. Pegaptanib metaboliseres via endo- og eksonukleaser. Hos kaniner, elimineres pegaptanib som modersubstansen og metaboliseres hovedsakelig i urinen.

Spesifikke pasientgrupper:

Farmakokinetikk for pegaptanib er tilsvarende hos mannlige og kvinnelige pasienter og i alderen 50 til 90 år.

Pegaptanibnatrium har ikke blitt undersøkt tilstrekkelig hos pasienter med kreatininclearance under 20 ml/min. En nedgang i kreatininclearance ned til 20 ml/min kan assosieres med opp til 2,3 ganger økning i pegaptanib AUC. Ingen spesielle forholdsregler er påkrevet for pasienter med kreatininclearance over 20 ml/min som behandles med den anbefalte dosen pegaptanibnatrium på 0,3 mg.

Pegaptanibs farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. En systemisk påvirkning er forventet å holde seg innenfor tolererte grenser hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, siden en 10 ganger høyere dose (3 mg/øye) ble godt tolerert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Det er ikke utført studier på det karsinogene potensialet av pegaptanib.

Pegaptanib ga ingen maternell toksisitet og/eller tegn til teratogenisitet eller fosterdødelighet hos mus ved intravenøse doser på 1 til 40 mg/kg/dag. Redusert kroppsvekt (5%) og minimalt forsinket beindannelse i forpotens fingerben ble observert, men kun ved eksponeringsnivå basert på AUC ved over 300 ganger høyere dose enn det som er forventet hos mennesker. Disse funnene har derfor blitt vurdert til å ha begrenset klinisk betydning. I gruppen som fikk 40 mg/kg/dag var pegaptanibkonsentrasjonene i fostervannet 0,05% av plasmanivået hos moren. Det er ikke utført reproduksjonstoksisitetsstudier hos kaniner. Det finnes ikke tilgjengelig data for å evaluere påvirkning av parring eller fertilitet hos hanner eller hunner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat
Natriumhydroksid
Saltsyre
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Må ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Macugen leveres i en enkeltdosepakning. Hver pakning inneholder 2 poser i en kartong. Den ene posen inneholder en 1 ml ferdigfylt sprøyte, Type I glass, forseglet med en Flurotecbeskyttet bromobutylgummi stempelstopper. Sprøyten har en ferdigmontert 27-gauge kanyle påsatt med en stiv kanylehylse bestående av deksel i naturlig gummi overtrukket med plastbeskyttelse. Den andre posen inneholder et polystyrenstempel og en plastbøyle.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Macugen er kun for engangsbruk. Macugen skal ikke benyttes dersom løsningen er uklar, det er partikler i løsningen eller det er synlige skader på sprøyten.

Et skrugjenget polystyrenstempel er festet til gummiproppen på innsiden av sprøyterøret. En plastbøyle som kan forenkle håndteringen under administrering leveres med produktet.

Retten før administrering fjernes sprøytens kanylehylse slik at produktet kan administreres. Sprøyten holdes med kanylen pekende opp og sjekkes for bobler. Hvis det er bobler, banker man forsiktig med en finger på sprøyten slik at boblene stiger til toppen av sprøyten. Deretter presses stempelet langsomt opp slik at boblene presses ut av sprøyten.

Macugen skal oppbevares i kjøleskap. Oppløsningen bør få romtemperatur før preparatet injiseres. Macugen skal destrueres dersom produktet har blitt oppbevart i romtemperatur i mer enn 2 uker. For å unngå forurensning bør ikke Macugen fjernes fra posen før pasienten er gjort klar for injeksjonen.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent
CT13 9NJ

Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/325/001/NO

9. DATO FOR FØRSTE MT/SISTE FORNYELSE

31. januar 2006

10. OPPDATERINGSDATO

24.04.2007