

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Monoprost 50 mikrogram/ml øyedråper, oppløsning i endosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml øyedråper, oppløsning inneholder 50 mikrogram latanoprost.
En dråpe inneholder omtrent 1,5 mikrogram latanoprost.

Hjelpestoff med kjent effekt: 1 ml øyedråper, oppløsning inneholder 50 mg polyoksyliert hydrogenert lakserolje (polyoksylihydret ricinusolje).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning.
Oppløsningen er svakt gul og opaliserende.
pH: 6,5-7,5
Osmolalitet: 250-310 mosmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reduksjon av forhøyet intraokulært trykk hos pasienter med åpenvinklet glaukom og okulær hypertensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering for voksne (inkludert eldre):

Anbefalt behandling er 1 dråpe i det (de) affiserte øyet (øynene) én gang daglig. Optimal effekt oppnås dersom Monoprost administreres om kvelden.

Doseringen av Monoprost bør ikke overstige én gang daglig da det er vist at hyppigere administrering reduserer den intraokulære trykksenkende effekten.

Dersom en dose glemmes, skal behandlingen fortsette med neste dose til vanlig tid.

Pediatrisk populasjon:

Det finnes ingen tilgjengelige data for Monoprost.

Administrasjonsmåte

Okulær bruk.

Som med alle øyedråper er det, anbefalt at tåresekken presses sammen i øyekroken (punktalokklusjon) i ett minutt for å redusere mulig systemisk absorpsjon. Dette bør gjøres umiddelbart etter instillering av hver dråpe.

Kontaktlinser skal fjernes før instillering av øyedråpene, og kan settes inn igjen etter 15 minutter.

Ved bruk av mer enn ett oftalmisk legemiddel, skal de andre legemidlene administreres med minst 5 minutters mellomrom.

En endosebeholder inneholder nok øyedråper til å behandle begge øyne.

Til engangsbruk.

Dette legemidlet er en steril oppløsning som ikke inneholder konserveringsmiddel. Oppløsningen fra en endosebeholder skal brukes omgående etter åpning til administrering i det (de) affiserte øyet (øyene). Da sterilitet ikke kan opprettholdes etter at en endosebeholder er åpnet, skal eventuelle rester av innhold kastes omgående etter administrering.

Pasienter skal instrueres:

- om å unngå kontakt mellom pipettespissen og øyet eller øyelokkene,
- om å bruke øyedråpene omgående etter anbrudd av endosebeholderen og kaste beholderen etter bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Latanoprost kan føre til gradvis endring av øyefargen ved at mengden av brunt pigment i iris økes. Før behandlingen igangsettes, bør pasienten informeres om risikoen for en permanent endring av øyefargen. Unilateral behandling kan resultere i permanent heterokromi.

Denne endringen i øyefarge er hovedsakelig sett hos pasienter med flere farger i iris, dvs. blå-brun, grå-brun, gul-brun og grønn-brun. I studier med latanoprost ble begynnende endring vanligvis sett i løpet av de første 8 måneder av behandlingen, sjelden sett i løpet av andre eller tredje år og ikke sett i løpet av fjerde år av behandlingen. Progresjonshastigheten av irispigmenteringen reduseres med tiden og er stabil etter fem år. Effekten av økt pigmentering etter fem år er ikke undersøkt. I en åpen 5-års sikkerhetsstudie av latanoprost, utviklet 33 % av pasientene irispigmentering (se pkt. 4.8). Denne endringen i irisfarge er i de fleste tilfeller svak og blir ofte ikke observert klinisk. Insidensen hos pasienter med blandet irisfarge, er i området 7 til 85 %, og gulbrune iriser har høyest insidens. Hos pasienter med homogent blå øyne, er ingen endring observert, og hos pasienter med homogent grå, grønne eller brune øyne, er endringen sjelden sett.

Fargeendringen skyldes økt melaninnhold i de stromale melanocytter i iris og ikke økt antall melanocytter. Det er vanlig at den brune pigmenteringen rundt pupillen spres konsentrisk mot periferien i de affiserte øynene, men også hele iris eller deler av den kan bli brunere. Ingen ytterligere økning av brunt irispigment er observert etter seponert behandling. I de kliniske forsøk som hittil er utført, er fargeendringen ikke assosiert med noe symptom eller med patologiske endringer.

Verken nevi eller fregner på iris er blitt påvirket av behandlingen. Akkumulering av pigment i trabekelverket eller ellers i det fremre kammer er ikke observert i kliniske forsøk. På bakgrunn av 5 års klinisk erfaring, har økt irispigmentering ikke vist seg å ha noen negativ klinisk sekvele, og latanoprostbehandlingen kan fortsette dersom irispigmentering oppstår. Pasientene bør imidlertid undersøkes regelmessig, og dersom den kliniske situasjonen krever det, kan latanoprostbehandlingen seponeres.

Det er begrenset erfaring med bruk av latanoprost ved kronisk trangvinklet glaukom, åpenvinklet glaukom hos pseudofake pasienter og ved pigmentglaukom. Det er ingen erfaring med latanoprost ved inflammatorisk og neovaskulært glaukom, inflammatoriske øyelidelser eller medfødt glaukom.

Latanoprost har liten eller ingen effekt på pupillen, men det er ingen erfaring med akutte anfall av trangvinklet glaukom. Det er derfor anbefalt at latanoprost brukes med forsiktighet ved disse tilstandene inntil man har fått mer erfaring.

Det er begrensede studiedata på bruk av latanoprost i den perioperative perioden ved kataraktkirurgi. Latanoprost bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Latanoprost skal brukes med forsiktighet hos pasienter med anamnese med herpetisk keratitt, og bør unngås i tilfeller med aktiv herpes simplex-keratitt og hos pasienter med anamnese med tilbakevendende herpetisk keratitt spesifikt forbundet med prostaglandinanaloger.

Det har forekommet rapporter om makulaødem (se pkt. 4.8), hovedsakelig hos afake pasienter, hos pseudofake pasienter med ødelagt bakre linsekapsel eller ødelagt linse i fremre kammer, eller hos pasienter med kjente risikofaktorer for cystoid makulaødem (som diabetisk retinopati og retinal veneokklusjon). Latanoprost bør brukes med forsiktighet hos afake pasienter, hos pseudofake pasienter med ødelagt bakre linsekapsel eller ødelagt linse i fremre kammer, eller hos pasienter med kjente risikofaktorer for cystoid makulaødem.

Hos pasienter med kjente disponerende risikofaktorer for iritt/uveitt, kan latanoprost brukes med forsiktighet.

Det er begrenset erfaring med pasienter med astma, men noen tilfeller av forverret astma og/eller dyspné er rapportert etter markedsføring. Astmatiske pasienter bør derfor behandles med forsiktighet inntil man har fått tilstrekkelig erfaring, se også pkt. 4.8.

Misfarging av huden rundt øynene er observert, i de fleste tilfeller hos japanske pasienter. Erfaring hittil viser at misfargingen av huden rundt øynene ikke er permanent, og den har i noen tilfeller gått tilbake ved fortsatt behandling med latanoprost.

Latanoprost kan føre til gradvis endring av øyevipper og vellushår rundt det behandlede øyet og i området rundt. Disse endringene omfatter økt lengde, tykkelse, pigmentering, antall vipper eller hår og feil vekstretning av øyevippene. Øyevippeendringer er reversible ved seponering av behandling.

Monoprost inneholder polyoksyliert hydrogenert lakserolje (polyoksylyhydrert ricinusolje) som kan forårsake hudreaksjoner. Ingen langtids sikkerhetsdata er for tiden tilgjengelig for dette hjelpestoffet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det foreligger ingen endelige interaksjonsdata.

Det er rapportert om paradoksalt økning av intraokulært trykk etter samtidig oftalmisk administrering av to prostaglandinanaloger. Bruk av to eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater er derfor ikke anbefalt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist effekt av latanoprost på fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av dette legemidlet hos gravide kvinner har ikke blitt fastslått. Det har potensielt skadelige farmakologiske effekter med hensyn til svangerskapsforløpet, fosteret eller det nyfødte barnet. Monoprost skal derfor ikke brukes under graviditet.

Amming

Latanoprost og dets metabolitter kan skilles ut i morsmelk. Monoprost skal derfor ikke brukes av ammende kvinner, eller ammingen bør opphøre.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende dette legemidlets påvirkning på evnen til å kjøre bil. I likhet med andre øyepreparater kan instillering av øyedråper forårsake forbigående tåkesyn. Pasienten bør ikke kjøre eller bruke maskiner før dette har opphørt.

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De fleste bivirkningene angår det okulære systemet. I en åpen 5-års sikkerhetstudie med latanoprost som referansepreparat, utviklet 33 % av pasientene irispigmentering (se pkt. 4.4). Andre okulære bivirkninger er vanligvis forbigående og opptrer ved administrering.

b. Tabulert liste over bivirkninger

Bivirkningene og deres frekvenser som er listet opp nedenfor er de som er beskrevet for referansepreparatet. Bivirkningene er gruppert etter frekvens som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$	Svært sjeldne $< 1/10\ 000$
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Herpetisk keratitt*§	
Nevrologiske sykdommer			Hodepine*, svimmelhet*		
Øyesykdommer	Økt irispigmentering, lett til moderat konjunktival hyperemi, øyeirritasjon (brennende følelse, følelse av sand eller fremmedlegeme i øyet, kløe, stikking), endring av øyevipper og vellushår på øyelokket (økt lengde, tykkelse, pigmentering og antall øyevipper)	Punkt-keratitt, for det meste uten symptomer, blefaritt, øyesmerter, fotofobi, konjunktivitt*	Øyelokk-ødem, tørre øyne, keratitt*, tåkesyn, makulaødem, inkludert cystoid makula-ødem*, uveitt*	Irritt*; Kornea-ødem*, kornea-erosjon, periorbitalt ødem, trichiasis*, distichiasis, iriscyste*§, lokal hudreaksjon på øyelokkene, mørkere hud på øyelokkene	Periorbitale endringer og endringer i øyelokket som resulterer i fordypning av øyelokkets fold
Hjertesykdommer			Angina, palpitasjoner*		Ustabil angina
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og			Astma*, dyspné*	Forverring av astma	

Organklasse-system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Svært sjeldne < 1/10 000
mediastinum					
Gastrointestinale sykdommer			Kvalme*, brekninger*		
Hud- og underhuds-sykdommer			Utslett	Pruritus	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi*; artralgi*		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet			Bryst-smerter *		

*Bivirkning identifisert etter markedsføring

§Bivirkningsfrekvens anslått ved bruk av "The Rule of 3"

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Det finnes ingen informasjon.

d. Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelig data for Monoprost.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Bortsett fra øyeirritasjon og konjunktival hyperemi, er ingen andre okulære bivirkninger kjent ved overdosering av Monoprost.

Ved utilsiktet svelging av Monoprost kan følgende informasjon være nyttig: Én endosebeholder inneholder 10 mikrogram latanoprost. Mer enn 90 % gjennomgår first pass-metabolisme i leveren. Intravenøs infusjon av 3 mikrogram/kg hos friske forsøkspersoner ga en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon som var 200 ganger høyere enn ved klinisk behandling, og ingen symptomer, men en dose på 5,5-10 mikrogram/kg forårsaket kvalme, abdominalsmerter, svimmelhet, tretthet, hetetokter og svetting. Hos aper er latanoprost gitt som intravenøs infusjon i doser på opptil 500 mikrogram/kg uten vesentlige effekter på det kardiovaskulære systemet.

Intravenøs administrering av latanoprost hos aper har vært forbundet med forbigående bronkokonstriksjon. Hos pasienter med moderat bronkialastma ga latanoprost imidlertid ikke bronkokonstriksjon ved instillering i øynene i en dose syv ganger høyere enn den kliniske dosen av Monoprost.

Ved overdosering med Monoprost bør behandlingen være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glaukommidler og miotika, prostaglandinanalogs, ATC-kode: S01E E01.

Virkningsmekanisme:

Virkestoffet latanoprost, en prostaglandin $F_{2\alpha}$ -analog, er en selektiv prostanoid FP-reseptoragonist som reduserer det intraokulære trykket ved å øke avløpet av kammervann.

Studier med dyr og mennesker indikerer at hovedvirkningsmekanismen er økt uveoskleralt avløp, men noe økt avløpskapasitet (reduert avløpsmotstand) er rapportert hos mennesker.

Farmakodynamiske effekter:

Reduksjon av det intraokulære trykket hos mennesker inntreffer omtrent tre til fire timer etter administrering, og maksimal effekt nås etter åtte til tolv timer. Trykkreduksjonen opprettholdes i minst 24 timer.

Pivotale studier har vist at latanoprost er effektivt som monoterapi. Det er også utført kliniske studier med kombinasjonsbehandling, inkludert studier som viser at latanoprost er effektivt i kombinasjon med betablokkere (timolol). Kortvarige (1 eller 2 uker) studier tyder på at effekten av latanoprost er additiv i kombinasjon med adrenerge agonister (dipivalyladrenalin) og orale karboanhydrasehemmere (acetazolamid) og delvis additiv med kolinerge agonister (pilocarpin).

Kliniske studier har vist at latanoprost ikke har noen signifikant effekt på produksjonen av kammervann. Latanoprost er ikke funnet å ha noen effekt på blod/kammervannbarrieren.

Latanoprost har vist liten eller ingen effekt på den intraokulære blodsirkulasjonen når det brukes i klinisk dose og hos aper. Lett til moderat konjunktival eller episkleral hyperemi kan imidlertid oppstå ved lokalbehandling.

Kronisk øyebehandling med latanoprost hos aper som hadde gjennomgått ekstrakapsulær linsefjerning, påvirket ikke retinas blodkar, undersøkt ved fluoresceinangiografi.

Kortidsbehandling med latanoprost har ikke induisert fluoresceinlekkasje i det bakre segmentet av pseudofake øyne hos mennesker.

Latanoprost i kliniske doser er ikke funnet å ha noen signifikant farmakologisk virkning på det kardiovaskulære systemet eller respirasjonssystemet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Monoprost ble evaluert i en tre måneders, randomisert, utprøvermaskert studie der ikke-konservert Monoprost ble sammenlignet med det konserverte 0,005 % latanoprost referansepreparatet hos 404 pasienter med okulær hypertensjon eller glaukom. Den primære effektvariabelen var endringen i intraokulært trykk fra baseline til dag 84.

På dag 84 var reduksjonen i det intraokulære trykket induert av Monoprost 8,6 mmHg, dvs. 36 %, tilsvarende som for det konserverte 0,005 % latanoprost referansepreparatet.

Dårligste øye (mITT-populasjon)		Monoprost	Referansepreparat
Baseline (D0)	n	189	164
	Gjennomsnitt ± SD	24,1 ± 1,8	24,0 ± 1,7
Dag 84	n	185	162
	Gjennomsnitt ± SD	15,4 ± 2,3	15,0 ± 2,0
Gjennomsnittlig endring (dag 0 – dag 84)	n	185	162
	Gjennomsnitt ± SD	-8,6 ± 2,6	-9,0 ± 2,4

Statistisk analyse	[95 % CI] E (SE) [95 %CI]	[-9,0, -8,3] 0,417 ± 0,215 [-0,006, 0,840]	[-9,4, -8,7]
--------------------	---------------------------------	--	--------------

Denne tre måneders studien viste følgende bivirkninger med henholdsvis Monoprost og latanoprost referansepreparat: irritasjon/svie/stikking utenom instillasjon (på dag 84, 6,8 % for Monoprost og 12,9 % for latanoprost referansepreparat) og konjunktival hyperemi (på dag 84, 21,4 % for Monoprost og 29,1 % for latanoprost referansepreparat). For systemiske bivirkninger er det ikke sett noen vesentlig forskjell mellom de to behandlingsgruppene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Latanoprost (molekylvekt 432.58) er et isopropylester-prodrug som selv er inaktivt, men blir biologisk aktivt etter hydrolyse til syreformen.

Absorpsjon:

Prodruget absorberes godt gjennom hornhinnen, og alt virkestoff som går over i kammervannet hydrolyseres ved passasje gjennom hornhinnen.

Distribusjon:

Studier hos mennesker indikerer at maksimal konsentrasjon i kammervann nås omtrent to timer etter lokal administrering. Etter lokal administrering hos aper distribueres latanoprost hovedsakelig i det fremre segment, bindehinnen og øyelokkene. Kun små mengder av virkestoffet når det bakre segment.

I en tre måneders, krysset, randomisert pilotstudie med 30 pasienter med hypertensjon eller glaukom ble plasmanivåer av latanoprost målt, og 30 minutter etter instillasjon hadde nesten alle pasientene verdier som var under kvantifiseringsgrensen (40 pg/ml).

Biotransformasjon og eliminasjon:

Metabolisme av syreformen av latanoprost finner praktisk talt ikke sted i øyet. Hovedmetabolismen skjer i leveren. Hos mennesker er halveringstiden i plasma 17 minutter. Hovedmetabolittene, 1,2-dinor- og 1,2,3,4-tetranormetabolittene, har ingen eller kun svak biologisk aktivitet i dyrestudier og utskilles primært i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Okulær, samt systemisk toksisitet av latanoprost er undersøkt hos flere dyrearter. Vanligvis tolereres latanoprost godt med en sikkerhetsmargin mellom klinisk okulær dose og systemisk toksisitet på minst 1000 ganger. Høye doser av latanoprost, omtrent 100 ganger den kliniske dosen/kg kroppsvekt, administrert intravenøst til ikke-anesteseerte aper, er vist å øke respirasjonshastigheten, sannsynligvis på grunn av kortvarig bronkokonstriksjon. I dyrestudier er latanoprost ikke funnet å ha sensibiliserende egenskaper.

Det er ikke påvist toksiske effekter i øyet ved doser på opptil 100 mikrogram/øye/dag hos kaniner eller aper (klinisk dose er omtrent 1,5 mikrogram/øye/dag). Det er imidlertid vist at latanoprost induserer økt irispigmentering hos aper.

Mekanismen bak økt pigmentering synes å være stimulering av melaninproduksjonen i melanocytter i iris, men ingen proliferative endringer er observert. Endringen i irisfarge kan være permanent.

I studier av kronisk okulær toksisitet er det vist at administrering av latanoprost 6 mikrogram/øye/dag induserer økt øyelokkspalte. Denne effekten er reversibel og opptrer ved doser over klinisk nivå. Effekten er ikke sett hos mennesker.

Latanoprost ble funnet å være negativt ved testing av reversmutasjon i bakterier og genmutasjon i lymfomtest og mikrokjernetest på mus. Kromosomavvik i humane lymfocytter er sett in vitro.

Lignende effekter er sett med prostaglandin $F_{2\alpha}$, et naturlig forekommende prostaglandin, noe som tyder på at dette er en klasseeffekt.

Andre in vitro/in vivo mutagenitetsstudier av ikke-programmert DNA-syntese hos rotter var negative og indikerer at latanoprost ikke er mutagent. Karsinogenitetsstudier med mus og rotter var negative.

I dyrestudier er det ikke funnet noen effekt av latanoprost på hanners eller hunners fertilitet. Studier av embryotoksisitet hos rotter viste ingen embryotoksisitet ved intravenøse doser (5, 50 og 250 mikrogram/kg/dag) av latanoprost. Latanoprost induserte imidlertid embryoletale effekter hos kaniner ved doser fra 5 mikrogram/kg/dag.

En dose på 5 mikrogram/kg/dag (omtrent 100 ganger klinisk dose) forårsaket signifikant embryoføtal toksisitet kjennetegnet ved økt insidens av sen resorpsjon og abort samt redusert fødselsvekt.

Det er ikke påvist teratogenitet.

Okulær toksisitet

Okulær administrering av monoprost øyedråper til dyr to ganger daglig i 28 dager viste ingen lokale eller systemiske toksiske effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Lakserolje polyoksyliert, hydrogenert
Sorbitol
Karbomer 974P
Makrogol 4000
Dinatriumedetat
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år i ytteremballasje.

Etter anbrudd av posen: bruk endosebeholderen innen 10 dager.

Etter anbrudd av endosebeholderen: brukes omgående og endosebeholderen kastes etter bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 eller 10 endosebeholdere (LDPE) med 0,2 ml øyedråper, oppløsning, pakket i en pose (kopolymer/aluminium/ polyetylenpapir eller PE/ aluminium/polyetylen/PET).

Pakningsstørrelser med 5 (1x5), 10 (2x5), 10 (1x10), 30 (6x5), 30 (3x10), 90 (18x5) eller 90 (9x10) endosebeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoires Thea
12, rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8494

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06. september 2012
Dato for siste fornyelse: 03. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

18.03.2022