



14. maj 2019

PRODUKTRESUMÉ

for

Carduran Retard, depottabletter

0. D.SP.NR
6507

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Carduran Retard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 Carduran Retard 4 mg depottablet indeholder 4,85 mg doxazosinmesilat svarende til 4 mg doxazosin

1 Carduran Retard 8 mg depottablet indeholder 9,7 mg doxazosinmesilat svarende til 8 mg doxazosin

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Natrium (11,4 mg/4 mg tablet og 22,8 mg/8 mg tablet).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Depottabletter

Carduran Retard depottabletter er runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Arteriel hypertension. Symptomatisk behandling af prostatahyperplasi i perioden indtil operation.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Det kan tage op til 4 uger, før fuld effekt opnås. Den højest anbefalede dosis er 8 mg 1 gang daglig.

Dosering

Arteriel hypertension:

Voksne

Normalt 4 mg 1 gang daglig. Om nødvendigt kan dosis øges til 8 mg 1 gang daglig.

Kan anvendes som eneste præparat eller i kombination med et andet stof, f.eks. tiazid-diuretikum, betablokker, calciumantagonist eller ACE-hæmmer.

Symptomatisk behandling af prostatahyperplasi:

Voksne

Normalt 4 mg 1 gang daglig. Om nødvendigt kan dosis øges til 8 mg 1 gang daglig

Kan anvendes hos prostatahyperplasipatienter både med og uden hypertension, da blodtryksforandringerne hos patienter uden hypertension er klinisk insignifikante. Hos patienter med hypertension behandles begge lidelser samtidigt.

Ældre

Dosisjustering ikke nødvendig.

Nedsat nyrefunktion

Da farmakokinetikken af doxazosin er uforandret hos patienter med nedsat nyrefunktion, og da der ikke findes tegn på, at doxazosin forværrer eksisterende nedsat nyrefunktion, kan den normale dosering anvendes til disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Administreres med forsigtighed (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da erfaringen med behandling af disse patienter er utilstrækkelig.

Administration

Carduran Retard depottabletter kan tages med eller uden føde.

Depottabletterne skal synkes hele med en tilstrækkelig mængde væske. Depottabletterne må ikke tygges, deles eller knuses (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Doxazosin er kontraindiceret hos:

- patienter med kendt overfølsomhed over for doxazosin, quinazoliner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
- patienter med ortostatisk hypotension i anamnesen.
- patienter med benign prostatahyperplasi og som samtidig har kongestion af de øvre urinveje, kronisk urinvejsinfektion eller blæresten.
- patienter med gastrointestinal obstruktion, esophagoobstruktion, eller formindsket lumendiameter af mave-tarmkanal i anamnesen.
- patienter med hypotension (gælder kun indikationen benign prostatahyperplasi).

Doxazosin er kontraindiceret som monoterapi hos patienter med enten overløbsinkontinens eller anuri med eller uden progressiv nedsat nyrefunktion.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Information til patienten

Patienterne skal informeres om, at Carduran Retard depottabletter skal synkes hele. Patienterne må ikke tygge, dele eller knuse tabletterne.

For nogle depotformuleringer er den aktive substans indeholdt i en inaktiv, ikke-absorberbar skal, som er specielt udviklet til kontrolleret frigivelse af aktivt stof over en længere periode. Efter passage gennem mave-tarmkanalen, udskilles den tomme tablet. Patienterne skal oplyses om, at de ikke må blive urolige, hvis de af og til ser noget i afføringen, som ligner en tablet.

Gastrointestinale sygdomme

Der har været sjældne rapporter på obstruktive symptomer hos patienter med kendt striktur i forbindelse med indtagelse af andre lægemidler, der er formuleret på samme måde som Carduran Retard depottabletter, dvs. med en ikke-deformerbar skal og med modificeret udløsning.

Unormal kort transittid gennem mave-tarmkanalen (f.eks. efter resektionsbehandling) kan føre til mangelfuld absorption. I relation til doxazosins lange halveringstid er den kliniske betydning heraf uklar.

Ved opstart af behandlingen

På grund af doxazosins alfa-blokkerende egenskaber kan der forekomme ortostatisk hypotension i form af svimmelhed og svaghed eller sjældent bevidsthedstab (synkope), især i begyndelsen af behandlingen. Blodtrykket bør derfor kontrolleres før behandlingsstart for at minimere en eventuel ortostatisk effekt. Patienterne bør informeres om at være forsigtige og undgå situationer, hvor de kunne komme til skade, hvis der opstår svimmelhed eller svaghed i begyndelsen af behandlingen med doxazosin.

Patienter med akutte hjertelidelser

Som for alle vasodilaterende antihypertensiva skal der udvises forsigtighed, når doxazosin administreres til patienter med følgende akutte hjertesygdomme:

- lungeødem som følge af aorta- eller mitralstenose,
- hjerteinsufficiens ved højt output,
- højresidig hjerteinsufficiens som følge af lungeemboli eller perikardial effusion,
- venstresidig ventrikulær hjerteinsufficiens med lavt fyldningstryk.

Patienter med nedsat leverfunktion

Som for alle lægemidler, der metaboliseres fuldstændigt i leveren, skal doxazosin administreres med forsigtighed til patienter med tegn på nedsat leverfunktion. Da der ikke er nogen klinisk erfaring med patienter med alvorlig nedsat leverfunktion, kan anvendelse af doxazosin til disse patienter ikke anbefales.

Phosphodiesterase-5-hæmmer (PDE-5-hæmmer)

Samtidig brug af phosphodiesterase type 5 (PDE5)-hæmmere (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil) og doxazosin kan medføre symptomatisk hypotension hos nogle patienter. For at minimere risikoen for udvikling af ortostatisk hypotension bør patienten først være stabil på alfablokker-behandling, inden brug af PDE5-hæmmere initieres.

Det anbefales at initiere PDE-5-hæmmer-behandling med så lav initialdosis som muligt samt overholde 6-timers interval fra indtagelse af doxazosin. Der er ikke foretaget forsøg med doxazosin-depotformulering.

Intraoperativ Floppy Iris Syndrome

Intraoperative Floppy Iris Syndrome, peroperativt atonisk iris syndrom (IFIS, en variant af lille pupil syndrom) er observeret hos visse patienter ved operation for grå stær, hvis de behandles eller tidligere er blevet behandlet med tamsulosin. Der er set enkelte tilfælde af IFIS med andre alpha-1 blokkere, og klasseeffekt kan ikke udelukkes. Da IFIS kan medføre en forøgelse af komplikationerne under operationen, bør kirurgen og det optalmologiske team være informeret, således at der kan træffes de rette foranstaltninger til at håndtere IFIS under operationen.

Priapisme

Vedvarende erektioner og priapisme er blevet rapporteret post marketing med alfa-1 blokkere inklusive doxazosin.

Hvis priapisme ikke behandles straks, kan det resultere i skader på det penile væv samt permanent impotens. Patienten skal omgående søge læge.

Screening for prostatakraft

Prostatakraft forårsager mange af de symptomer som kan associeres med benign prostatahyperplasi (BPH), og de to lidelser kan optræde samtidig. Prostatakraft bør derfor udelukkes inden behandlingen af BPH-symptomerne med doxazosin påbegyndes.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. depottablet dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig brug af fosfodisesterase type 5 (PDE5)-hæmmere (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil) og doxazosin kan føre til symptomatisk hypotension hos nogle patienter (se pkt. 4.4). Der er ikke foretaget forsøg med doxazosin-depot-formulering.

Hovedparten (98%) af doxazosin i plasma er proteinbundet. *In vitro* data fra human plasma indikerer, at doxazosin ikke har nogen effekt på proteinbindingen af digoxin, warfarin, phenytoin eller indometacin.

In vitro forsøg tyder på, at doxazosin er et substrat af cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4). Der skal derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration af doxazosin og en kraftig CYP 3A4 hæmmer som clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, eller voriconazol (se pkt. 5.2).

Konventionelle doxazosin-tabletter er blevet givet i kliniske forsøg sammen med tiaziddiuretika, furosemid, betablokkere, nonsteroid antiinflammatoriske midler, antibiotika, orale antidiabetika, midler der øger udskillelsen af urinsyre samt antikoagulantia uden lægemiddelinteraktion. Der foreligger dog ingen resultater fra formelle lægemiddel-/lægemiddelinteraktionsforsøg.

Doxazosin potentiører den blodtrykssænkende effekt af andre α -blokkere og andre antihypertensiva.

I et åbent, randomiseret, placebo-kontrolleret forsøg med 22 frivillige raske mænd, blev der administreret 1 enkeltdosis på 1 mg doxazosin på dag 1 i et 4-dages behandlingsregime med oral cimetidin (400 mg 2 gange daglig). Dette resulterede i en stigning på 10% i gennemsnitlig AUC for doxazosin, og ingen statistisk signifikant ændring i gennemsnitlig C_{max} og middelhalveringstid for doxazosin. Stigningen på 10% i gennemsnitlig AUC for doxazosin sammen med cimetidin er inden for den inter-individuelle variation (27%) af gennemsnitlig AUC for doxazosin sammen med placebo.

4.6 Graviditet og amning

For hypertension indikation

Graviditet

Da der ikke er foretaget tilstrækkelige, velkontrollerede forsøg hos gravide kvinder, er sikkerheden for anvendelse af doxazosin til gravide ringe. Doxazosin bør kun anvendes hvis den potentielle risiko opvejer risikoen. Skønt der ikke er set teratogen effekt i dyreforsøg, er der set nedsat føtal overlevelse hos dyr, der har fået meget høje doser (se pkt. 5.3).

Amning

Det er vist at udskillelsen af doxazosin i modermælk er meget lav (den relative dosis hos spædbørn er mindre end 1%), men mængden af data fra mennesker er meget begrænset. Det kan ikke udelukkes at der vil være en risiko for nyfødte eller spædbørn, og doxazosin må kun anvendes, hvis lægen vurderer at den potentielle fordel er større end den potentielle risiko.

For benign prostatahyperplasi indikation

Dette afsnit er ikke relevant.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

På grund af bivirkninger kan Carduran Retard især ved starten af behandlingen i mindre eller moderat grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende hyppigheder er anvendt:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

MeDRA System organklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Luftvejsinfektion, urinvejsinfektion.
Blod og lymfesystem	Meget sjælden	Leukopeni, trombocytopeni.
Immunsystemet	Ikke almindelig	Allergisk reaktion.
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Appetitløshed, gigt, øget appetit.

Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Angst, depression, insomni.
	Meget sjælden	Agitation, nervøsitet.
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed, hovedpine søvnighed
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulære forstyrrelser, hypæstesi, synkope, tremor.
	Meget sjælden	Ortostatisk svimmelhed, paræstesier.
Øjne	Meget sjælden	Sløret syn.
	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Intraoperative Floppy Iris Syndrome (se pkt. 4.4).
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo.
	Ikke almindelig	Tinnitus.
Hjerte	Almindelig	Palpitationer, takykardi,
	Ikke almindelig	Angina pectoris, myokardieinfarkt.
	Meget sjælden	Bradykardi, arythmi
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension, ortostatisk hypotension.
	Meget sjælden	Varm rødmen.
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Bronchitis, hoste, dyspnø, rhinitis.
	Ikke almindelig	Epistaxis,
	Meget sjælden	Bronkospasmer.
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Abdominalsmarter, dyspepsi, mundtørhed, kvalme.
	Ikke almindelig	Forstoppelse, diarré, flatulens, opkastning, gastroenteritis,
	Sjælden	Gastrointestinal obstruktion.
Lever- og galdeveje	Ikke almindelige	Abnorm leverfunktionstest.
	Meget sjældne	Cholestasis, hepatitis, gulsot.
Hud og subkutane væv	Almindelig	Kløe.

	Ikke almindelig	Udslæt.
	Meget sjældne	Alopeci, purpura, urticaria.
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Rygsmærter, myalgi.
	Ikke almindelig	Artralgi.
	Meget sjældne	Muskelkramper, muskelsvaghed.
Nyrer og urinveje	Almindelig	Cystitis, inkontinens.
	Ikke almindelig	Dysuri, hæmaturi, vandladningsforstyrrelser.
	Meget sjælden	Vandladningsproblemer, nykturi, polyuri, øget diurese.
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Impotens
	Meget sjælden	Gynækomasti, priapisme.
	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Forsinket ejakulation.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Asteni, brystsmærter, Influenzalignende symptomer, perifert ødem.
	Ikke almindelig	Smerte, ansigtsødem.
	Meget sjældne	Træthed, utilpashed.
Undersøgelser	Ikke almindelig	Vægtøgning.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Hvis overdosering fører til hypotension, skal patienten straks placeres i en liggende stilling med hovedet nedad. Andre understøttende foranstaltninger bør udføres, hvis det er nødvendigt. Doxazosin er i høj grad proteinbundet, hvorfor dialyse ikke er indiceret.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: C 02 CA 04. Alfa-adrenoceptor blokerende midler.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Hypertension:

Carduran Retard udøver sin vasodilateret virkning gennem selektiv og kompetitiv blokade af adrenerge α_1 -receptorer.

Ved indgift af Carduran Retard hos hypertensive patienter indtræder en klinisk signifikant sænkning af blodtrykket som følge af en reduktion af den systemisk vaskulære modstand. Denne effekt menes forårsaget af en selektiv blokade af adrenerge α_1 -receptorer lokaliseret i karrene. Dosering én gang daglig medfører klinisk signifikant blodtryksfald, som holder hele dagen og 24 timer efter dosisindgift. Størsteparten af patienterne kontrolleres med initialdosis på 4 mg Carduran Retard. Hos patienter med hypertension var blodtryksfaldet ved behandling med Carduran Retard ens i stående og liggende stilling. Patienter behandlet for hypertension med konventionelle doxazosin tabletter kan overføres til Carduran Retard og kan efter behov titreres op, mens effekt og tolerabilitet vedligeholdes.

I modsætning til ikke-selektive adrenerge α_1 -receptorblokkere er der ikke set tilvænnning ved langtidsbehandling med Carduran Retard. Stigninger i plasmareninaktivitet og takykardi ses sjældent ved fortsat behandling.

Doxazosin har en gunstig virkning på blodlipiderne med signifikant stigning i HDL/totalcholesterol ratio (ca. 4-13% af basisværdierne) og signifikant reduktion i totalglycerider og totalcholesterol. Den kliniske betydning af disse fund er endnu ikke fastslået.

Behandling med doxazosin har vist regression af venstresidig ventrikelhypertrofi, hæmning af trombocyttaggregation samt forstærket kapacitet af vævsplasminogen-aktivatoren. Der er ikke gennemført placebo-kontrollerede studier, hvor virkningen af konventionel doxazosin tabletter eller Carduran Retard på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er blevet undersøgt. De præliminære resultater fra studiet "Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) viste ingen forskel i primært endepunkt for fatal koronar hjertesygdom/ikke-fatal myokardieinfarkt eller dødelighed uanset årsag mellem doxazosin og den aktive kontrol chlortalidon, et stof, der er påvist at reducere kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i placebokontrollerede studier.

Doxazosin-armen i studiet blev stoppet på grund af resultater, der viste, at doxazosin ikke var overlegen med hensyn til primært endepunkt og en statistisk signifikant 25% højere risiko for kardiovaskulære sygdomshændelser hos patienter, der fik konventionel doxazosin versus dem, der fik chlortalidon (et diuretikum). Dette fund var principielt et resultat af en dobbelt så stor risiko for symptomatisk hjerteinsufficiens i doxazosin-armen sammenlignet med diuretika-armen. En kausal sammenhæng mellem anvendelse af doxazosin og hjerteinsufficiens er ikke undersøgt.

Herudover forbedrer doxazosin insulinfølsomheden hos patienter med nedsat insulinfølsomhed.

Doxazosin har ingen metaboliske bivirkninger og er velegnet til behandling af patienter med samtidig astma, diabetes, venstresidig ventrikulær dysfunktion eller gigt.

Prostatahyperplasi:

Ved indgift af Carduran Retard hos patienter med prostatahyperplasi forbedres urodynamik og symptomer som følge af en selektiv blokade af adrenerge α -receptorer i prostatas muskuløse stroma, kapsel og blærehals. De fleste patienter med prostatahyperplasi kontrolleres med initialdosis.

Doxazosin har vist sig at være en effektiv blokker af 1A subtypen af α -adrenerge receptorer, som udgør over 70% af de adrenerge subtyper i prostata. Dette menes at være årsagen til virkningen hos denne patientgruppe.

Carduran Retard har i anbefalet dosis kun ringe eller ingen effekt på blodtrykket hos benign-prostatahyperplasi-patienter med normalt blodtryk.

I kontrollerede kliniske undersøgelser hos patienter med seksual dysfunktion var behandling med doxazosin forbundet med en bedring af seksualfunktionen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Efter oral administration af terapeutiske doser absorberes Carduran Retard godt med maksimale blodværdier ca. 8-9 timer efter indgift.

Maksimalt plasmaniveau er ca. en tredjedel af det, som opnås ved samme dosis af en konventionel doxazosin tablet. Minimumsværdierne 24 timer efter indtagelse er dog ens. De farmakokinetiske egenskaber af Carduran Retard fører til en mindre variation i plasmaniveauerne.

Forbeholdet mellem maksimum- og minimumsværdien af Carduran Retard er mindre end halvdelen af, hvad forholdet er efter indtagelse af en konventionel doxazosin tablet.

I steady state er den relative biotilgængelighed af doxazosin i Carduran Retard sammenlignet med de konventionelle doxazosin tabletter 54% ved dosis på 4 mg og 59% ved dosis på 8 mg.

Farmakokinetiske studier med Carduran Retard hos ældre har ikke vist signifikante forskelle sammenlignet med yngre patienter.

Metabolisme/udskillelse:

Plasmaudskillelsen er bifasisk med terminal udskillelshalveringstid på 22 timer, hvilket er basis for dosering én gang daglig. Doxazosin metaboliseres næsten fuldstændigt, og mindre end 5% udskilles uomdannet.

Farmakokinetiske studier med doxazosin hos patienter med nedsat nyrefunktion har ikke vist signifikante ændringer sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

Der er kun begrænsede data fra patienter med nedsat leverfunktion og på effekten af lægemidler, som er kendt for at påvirke levermetabolismen (f.eks. cimitidin). I et klinisk studie med 12 patienter med moderat nedsat leverfunktion resulterede enkeltdosisindgift af doxazosin i en stigning i AUC på 43% og i et fald i oral clearance på ca. 40%.

Behandling med doxazosin til patienter med nedsat leverfunktion bør foretages med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Proteinbindingen af doxazosin i plasma er ca. 98%.

Doxazosin metaboliseres primært ved O-demetylering og hydroxylering. Doxazosin metaboliseres ekstensivt i leveren. *In vitro* forsøg tyder på, at den primære udskillelsesvej er via CYP 3A4, og i mindre omfang via CYP 2D6 og CYP 2C9.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data tyder ikke på nogle specielle risici hos mennesker baseret på konventionelle dyrestudier i sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og gastrointestinal tolerance.

Skønt der ikke er set teratogen effekt i dyreforsøg, er der dog set nedsat føtal overlevelse hos dyr, der har fået doser, der er ca. 300 gange større end den maksimale anbefalede humane dosis.

Forsøg med ammende rotter viser, at en enkeltdosis på 1 mg/kg af [2-¹⁴C] doxazosin akkumuleres i modermælken hos rotter med en maksimal koncentration 20 gange større end maternel plasmakoncentration.

For yderligere information se pkt. 4.6.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Polyethylenoxid
Natriumchlorid
Hypromellose
Rødt jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Magnesiumstearat
Celluloseacetat
Macrogol
Farmaceutisk glans (shellac, 20% esterificeret)
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Blister 1 og tabletbeholder: 2 år.
Blister 2: 3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original emballage, beskyttet mod fugt. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blister 1: PVC/PVdC og aluminiumfolie med 28, 30, 98 eller 100 depottabletter.
Blister 2: Aluminiumfolie/PA/PVC og aluminiumfolie med 28, 30, 98 eller 100 depottabletter.).

Tabletbeholder (hvid, uigennemsigtig HDPE, med børnesikret låg og tørretablet).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

4 mg: 30048
8 mg: 30049

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

2. april 1987

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

14. maj 2019