

Viktig riskminimeringsinformation för hälso- och sjukvårdspersonal

Se produktresumén före förskrivning

ABAKAVIR ÖVERKÄNSLIGHETSREAKTIONER

Version 1.0

Abakavir är en av de aktiva substanserna i Abacavir/Lamivudine STADA

Detta utbildnings material tillhandahålls som en del av riskhanteringsplanerna för STADA Arzneimittel abakavir haltiga läkemedel och är inte avsett att vara för marknadsföring.

Innehåll	Sidan
Syftet med informationsmaterialet	2
Viktiga riskminimeringspunkter	2
Diagnos av abakavir överkänslighetsreaktion	3–4
Farmakogenetisk testning	5–6
Hantering av abakavir överkänslighetsreaktion	7–8
Ytterligare information	8
Fallstudier på överkänslighet	9–12

SYFTE

Abakavir överkänslighetsreaktion (ABC HSR) -utbildningsprogram är en global riskminimeringsåtgärd som har följande syften:

- Att upprätthålla en låg morbiditet och mortalitet från ABC HSR i allmänhet och för att minimera risken för återinsättning av ABC hos patienter med kliniskt misstänkt HSR, oavsett HLA-B*5701-status.
- att öka förståelsen och medvetenheten om ABC HSR hos hälso- och sjukvårdspersonal och för att utveckla informationen som redan är inkluderad i den nuvarande godkända produktresumén.

VIKTIGA RISKMINIMERINGSPUNKTER: ABAKAVIR ÖVERKÄNSLIGHETSREAKTION (HSR)

- Abakavir är associerat med en risk för överkänslighetsreaktion (HSR) karakteriserade av feber och/eller hudutslag tillsammans med andra symtom som tyder på att många organsystem är involverade.
 - Symptom uppträder vanligtvis inom de första 6 veckorna, även om reaktionen kan inträffa när som helst under behandlingen.
- Patienter som testas positiva för HLA-B*5701-allelen löper stor risk att utveckla en överkänslighetsreaktion mot abakavir. Överkänslighetsreaktioner mot abakavir har dock rapporterats med lägre frekvens hos patienter som inte är bärare av denna allel.
- Abakavir ska aldrig sättas in hos patienter med positiv HLA-B*5701-status eller hos patienter med negativ HLA-B*5701-status som har haft en misstänkt överkänslighetsreaktion mot abakavir under en tidigare abakavir innehållande behandling.
- Abakavir måste sättas ut omedelbart, även i frånvaro av HLA-B*5701-allelen, om en överkänslighetsreaktion misstänks. Dröjsmål med att sätta ut abakavir efter att överkänslighet har uppstått kan leda till en livshotande reaktion.
- Efter att abakavir har satts ut på grund av en misstänkt överkänslighetsreaktion får abakavir eller något annat läkemedel som innehåller abakavir aldrig återinsättas.
- Återinsättning av ett abakavir innehållande läkemedel efter en misstänkt överkänslighetsreaktion kan leda till att symtomen snabbt återkommer, inom några få timmar. Denna återkommande reaktion är vanligtvis svårare än den initiala och kan inkludera livshotande hypotension och leda till att patienten avlider.

Återinsättning kan leda till en snabbare och svårare reaktion, som kan vara dödlig. Återinsättning är kontraindicerat.

DIAGNOS AV ABAKAVIR ÖVERKÄNSLIGHETSREAKTION

- Idiosynkratisk reaktion
- Beräknad rapporteringsfrekvens i kliniska prövningar
 - 1% i försök som utesluter personer som testar positivt för HLA-B*5701 allelen (n = 1322)¹
 - 5% i försök där HLA-B*5701-screening inte utfördes (n = 8038)²
- Kliniskt väl karakteriserad³
 - De flesta överkänslighetsreaktion inkluderar feber och/ eller hudutslag.
 - Andra huvudsymptom är symtom från andningsvägarna, från magtarmkanalen samt allmänna symtom som letargi och allmän sjukdomskänsla.
 - Multipla symtom är typiska i de flesta fall av överkänslighetsreaktion.
- Symtomen har vanligen uppträtt inom de första sex veckorna från behandlingsstart med abakavir⁴
 - mediantid till debut 11 dagar
 - även om reaktioner kan uppträda när som helst under behandling
- Diagnos är komplicerad av
 - Olika förändringar med ospecifika symtom.
 - Samtidig användning av andra antiretrovirala läkemedel med överlappande biverkningsprofiler.
 - Potentiell feldiagnos av överkänslighet som andningssjukdom (lunginflammation, bronkit, faryngit) eller gastroenterit
- Symtomen förbättras när behandlingen med abakavir avbrytas.

¹ Beräknad från publicerade data från kliniska prövningar från fyra innehavare av godkännande för försäljning: Post F et al. *JAIDS*. 2010;55 (1):9-57, Young B et al. *AIDS*. 2008;22(13):1673-1675, Wohl DA et al. *PLoS One*. 2014;9(5):e96187, Walmsley SL et al. *N Engl J Med*. 2013; 369(19):1807-18

² Cutrell et al. *Ann Pharmacother*. 2004;38:2171-217

³ Hernandez et al. Sammanfattning presenterad vid: 15:e internationella AIDS-konferensen; 11-16 juli 2004; Bangkok, Thailand. Obs! Symtomatologi utvärderades från kliniska prövningar där HLA B * 5701-screening inte utfördes

⁴ Hetherington et al. *Clin Ther*. 2001; 23: 1603-1614. Anmärkning: Data för tid till start utvärderades från kliniska prövningar där HLA B*5701-screening inte utfördes

Symtom på överkänslighetsreaktioner

Nästan alla patienter som utvecklar överkänslighetsreaktioner får feber och/eller hudutslag (vanligen makulopapulära eller urtikariella) som delsymtom men fall av överkänslighet utan hudutslag eller feber har inträffat.

Andra huvudsymtom är symtom från magtarmkanalen och andningsvägarna samt allmänna symtom som letargi och allmän sjukdomskänsla.

Tecken och symtom på denna överkänslighetsreaktion redovisas nedan. De har identifierats antingen i kliniska studier eller i säkerhetsövervakningen vid normal klinisk användning. De som markerats med 'fetstil' har rapporterats **hos minst 10 %** av patienterna med en överkänslighetsreaktion.

Organsystem	Symtom
Hud	Hudutslag (vanligen makulopapulära eller urtikariella)
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta , munsår
Andningsvägar	Dyspné, hosta , ont i halsen, 'adult respiratory distress syndrome', lungsvikt
Övriga	Feber, letargi, allmän sjukdomskänsla , ödem, lymfadenopati, hypotension, konjunktivit, anafylaxi
Neurologi/psykiatri	Huvudvärk , parestesi
Blod	Lymfopeni
Lever/pankreas	Förhöjda levervärden , hepatit, leversvikt
Muskel/skelett	Myalgi , myolys (sällsynt), artralgi, förhöjt kreatinfosfokinas
Urologi	Förhöjt kreatinin, njursvikt

Ytterligare Fysikaliska och laboratoriefynd

Fysikaliska fynd	Möjliga laboratorieavvikelser
Lymfadenopati	Hematologiska: lymfopeni och trombocytopeni
Slemhinnesskador (faryngit, konjunktivit)	Normal bröstströntgen eller diffus bilateral eller lobulär infiltrat
	stegringar av leverenzymmer (ASAT, ALAT)
	Ökat serumkreatinin och kreatinfosfokinas

ASAT, aspartate aminotransferase; ALAT, alanine aminotransferase.

Hetherington et al. *Clin Ther.* 2001;23:1603-1614.

Varningskort – överkänslighetsreaktion

- Patienterna ska omedelbart kontakta sin läkare för råd om de ska avbryta behandlingen om:

1. De utvecklar hudutslag ELLER
2. De utvecklar ett eller flera symptom från minst två av följande grupper

- Feber
- Andnöd, ont i halsen eller hosta
- Illamående eller kräkningar eller diarré eller buksmärter
- Svår trötthet eller diffus värk eller allmän sjukdomskänsla

FARMAKOGENETISK TESTNING

Farmakogenetisk riskfaktor för abakavir-överkänslighetsreaktion

- Patienter som testas positiva för HLA-B*5701-allelen löper stor risk att utveckla en överkänslighetsreaktion mot abakavir.
- HLA-B*5701 är den enda identifierade farmakogenetiska markören som konsekvent associeras med klinisk diagnos av en abakavir överkänslighetsreaktion.
- Prospektiv farmakogenetisk screening för HLA-B*5701 kan användas för att identifiera patienter med hög risk för överkänslighetsreaktion mot abakavir.
- HLA-B*5701 är inte alltid närvarande hos personer som misstänkts ha en överkänslighet mot abakavir.
 - Därför är klinisk diagnos för misstänkt överkänslighet mot abakavir utgör basen för kliniska beslut.
 - HLAB*5701-screening av risk för abakavir-överkänslighet ska aldrig vara en ersättning för lämplig klinisk vigilans och individuell patienthantering vid abakavir.

Rekommendationer för HLA-B*5701 Screening

- Innan behandling med abakavir påbörjas ska läkaren screena för HLA-B*5701.
- Screening rekommenderas också på patienter med okänd HLA-B*5701-status som återinförs på abakavir och som tidigare tolererat abakavir.
- HLA-B*5701 status måste alltid dokumenteras och förklaras för patienten innan behandlingen påbörjas.
- Resultat av farmakogenetiska tester av risk för överkänslighet mot abakavir får aldrig användas för att stödja ett beslut om återinsättande av läkemedlet efter misstänkt HSR.
- HLA-B*5701-test får inte användas som ett diagnostiskt test efter att en patient har börjat behandling med abakavir.

Studiedata till stöd för HLA B*5701 screening

PREDICT-1 (CNA106030): pivotal dubbelblind, randomiserad klinisk studie för att fastställa effektiviteten av HLA-B*5701-allelen som en prediktiv markör för abacavir (ABC) överkänslighetsreaktion (HSR)⁵.

- 1 956 ABC-naiva patienter randomiserade 1: 1 på dubbelblindat sätt till:
 - Arm A) Retrospektiv HLA B*5701 testning efter start av ABC-terapi (kontroller)
 - Arm B) Prospektiv HLA-B*5701 screening; positiva patienter exkluderade före-ABC-terapi
- Retrospektiv epikutan patch provning (EPT) i alla fall av kliniskt misstänkt ABC-HSR

ABC HSR ⁶	Arm A	Arm B	P värde	OR (95 % KI) ⁷
Kliniskt misstänkt	7,8 % (66/847)	3,4 (27/803)	<0,0001	0,40 (0,25–0,62)
Immunologiskt (EPT) bekräftat	2,7 (23/542)	0,0 % (0/802)	<0,0001	0,03 (0,00–0,18)

Beräknat att 48 % - 61 % av patienterna med HLA B*5701 kommer att utveckla HSR på ABC-innehållande terapi vs 0 % till 4 % av patienterna som inte har allelen.

5. Mallal et al. *N Engl J Med.* 2008; 358; 568-579.
6. Intensiv att behandla utvärderbar population.
7. Oddsförhållande (OR); Konfidensintervall (CI); Framtidsskärm kontra kontroll justerad för faktiska skikt av ras, ART-status, introduktion av NNRTI och samtidig PI-användning.

Stödande studiedata för HLA B*5701 screening

SHAPE (ABC107442): en retrospektiv fall-kontroll studie för att uppskatta känsligheten och specificiteten hos HLA-B*5701-allelen i självrapporterade vita och svarta patienter med och utan misstänkt ABC HSR, med hjälp av EPT för att komplettera den kliniska diagnosen abakavir överkänslighet⁸.

- Slutsatser
 - 100% känslighet av HLA-B*5701 hos vita och svarta personer med EPT-bekräftad ABC HSR
 - Lägre känslighet för HLA-B*5701-screening observerades när ABC HSR definierades genom enbart klinisk diagnos
 - Inte alla HLA-B*5701-positiva patienter hade ett positivt EPT-testresultat
 - Prospektive HLA-B*5701 screening kan minska ABC HSR-hastigheten hos vita och svarta personer
 - Förekomsten av HLA-B*5701 allelen är förknippad med ökad risk för ABC HSR, oavsett ras

⁸. Saag et al. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 1111-1118

Data från PREDICT-1 och SHAPE stöder inte användningen av kutantest i rutinmässig klinisk praxis

- En begränsning från PREDICT-1: Utredarna kände inte till försökspersonernas HLA-B*5701-status under studien, vilket inte vill vara fallet i klinisk praxis
- Studier som screener för HLA-B*5701 allel och som utesluter personer som testas positivt, återspeglar mer exakt erfarenhet och rapporteringsfrekvenser i klinisk praxis

Prospektiv kliniska studier med HLA-B*5701 screening	ABC-innehållande behandlingsgrupp	HSR Rapporteringsfrekvens % (n / N)
ASSERT (CNA109586) ⁹	ABD/3TC + EFV	3,1 (6/192)
ARIES (EPZ108859) ¹⁰	ABC/3TC + ATV + RTV	1 (4/491)
ASSURE (EPZ113734) ¹¹	ABC/3TC + ATV	<1 (1/199)
SINGLE (ING114467) ¹²	ABC/3TC + DTG	<1 (1/414)
Total		1 (12/1320)

ABC/3TC = Abakavir/Lamivudine; ATV = atazanvir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; RTV = ritonavir.

⁹. Post F et al. *JAIDS.* 2010;55 (1):9-57

¹⁰. Young B et al. *AIDS.* 2008;22(13):1673-1675.

¹¹. Wohl DA et al. *PLoS One.* 2014;9(5):e96187

¹². Walmsley SL et al. *N Engl J Med.* 2013; 369(19):1807-18

HANTERING AV ABAKAVIR ÖVERKÄNSLIGHETSREAKTION

Klinisk hantering av abakavir överkänslighet

- Oavsett HLA-B*5701-status, måste patienter som diagnostiseras med överkänslighetsreaktion, omedelbart avbryta behandling med abakavir.
 - Abakavir måste sättas ut permanent om överkänslighet inte kan uteslutas.
- Att fördröja avbrytandet av abakavirbehandlingen efter uppkomst av överkänslighet kan resultera i en omedelbar och livshotande reaktion.
- Oavsett status för HLA-B*5701 får abakavir **eller något annat läkemedel som innehåller abakavir aldrig återinsättas** hos patienter som har avbrutit behandlingen på grund av en överkänslighetsreaktion.
- Efter utsättande av abakavir ska symtomen på reaktionen behandlas enligt lokala riktlinjer.
- Abakavir eller något annat läkemedel som innehåller abakavir, **FÅR ALDRIG** återinsättas om patienten har avslutat behandlingen på grund av HSR
 - Återinsättning av ett abakavir innehållande läkemedel efter en misstänkt överkänslighetsreaktion kan leda till att symtomen snabbt återkommer, inom några få timmar. Denna återkommande reaktion är vanligtvis svårare än den initiala och kan inkludera livshotande hypotension och leda till att patienten avlider.
- Om behandlingen med abakavir stoppas av andra orsaker än misstänkt HSR
 - Screening rekommenderas också på patienter med okänd HLA-B*5701-status som återinförs på abakavir och som tidigare tolererat abakavir. **Återinsättning av abakavir hos sådana patienter som testar positivt för HLA-B*5701 allelen är kontraindicerat.**
 - I sällsynta fall har även patienter som avbrutit behandling med abakavir av andra skäl än en överkänslighetsreaktion drabbats av livshotande reaktioner inom några timmar från återinsättning av abakavirbehandling. Återinsättning av abakavir hos sådana patienter måste ske där sjukvårdsresurser finns lätt tillgängliga.

Rådgivning av patienten

- Patienten måste göras uppmärksam på risken för en överkänslighetsreaktion mot abakavir som kan leda till en livshotande reaktion eller död, och att risken för överkänslighetsreaktion ökar om de är HLA-B*5701-positiva.
- Patienten bör påminnas om att läsa bipacksedeln i abakavir kartongen. De bör också påminnas om viktigheten av att avlägsna varningskortet från förpackningen och alltid bära det med sig.
- För att undvika en återexponering för abakavir, ska patienter som haft en överkänslighetsreaktion uppmanas att återlämna alla oanvända Abacavir/Lamivudine Stada tabletter för destruktions.
- Patienterna måste också informeras om att en HLA-B*5701 negativ patient också kan utveckla en överkänslighetsreaktion med abakavir. Därför **SKALL ALLA** patienter som utvecklar tecken eller symtom som överensstämmer med en eventuell överkänslighetsreaktion mot abakavir **KONTAKTA SIN LÄKARE OMEDELBART.**

- Patienter som är överkänsliga mot abakavir bör påminnas om att de aldrig mer får ta Abacavir/Lamivudine Stada eller något annat läkemedel som innehåller abakavir, oavsett deras HLA-B*5701-status.
- Vid överkänslighetsreaktion bör patienterna inte vara i tvivel om hur de kommer i kontakt med läkaren.
- Patienter som av någon anledning har slutat ta Abacavir/Lamivudine Stada, och särskilt på grund av möjliga biverkningar eller sjukdomar, ska rådas att kontakta läkare innan de börjar ta läkemedlet igen.

YTTERLIGARE INFORMATION

Innan du förskriver läkemedel som innehåller abakavir, se respektive produktresumé som är tillgänglig på: www.lakemedelsverket.se

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

FALLSTUDIER PÅ ÖVERKÄNSLIGHET

Presentation av Fall 1

- En 46-årig kvinna som nyligen diagnostiserats med hiv-infektion initierade behandling med abakavir, lamivudin och efavirenz
 - HLA-B*5701 status okänd
- På dag 8 av behandlingen noterade hennes läkare ett mild kliande utslag på halsen och bålen
 - Patienten var feberfri, hade inga gastrointestinala symtom och kände sig bra
 - Hon hade inga muskel- eller ledvärk, luftvägssymtom eller ömhet eller svullnad i lymfkörtlarna
 - Hon hade inte tagit några andra mediciner
- Differentiella diagnosen inkluderar
 - En reaktion på efavirenz
 - Abacavir överkänslighet
 - Immunrekonstitutionssyndrom
- Handlingsplan
 - Patienten har ett enda mild symtom, så noggrant övervaka för resolution eller progression innan ett beslut fattas
 - Undersök symtom på överkänslighet
 - Instruera patienten i att fortsätta med alla mediciner och omedelbart kontakta läkare om andra symtom uppstår
 - Gör en ny bedömning av patienten efter 24 timmar
- Uppföljning
 - Patienten fortsätter med alla mediciner
 - Utslag förbättras under de närmaste 4 dagarna utan några ytterligare symtom
- Slutsats
 - Patienten hade ett övergående efavirenz relaterat utslag (dvs. inte en överkänslighetsreaktion)

Fall 1: Alternativt scenario

- Efter att ha märkt utslaget 3 dagar tidigare, avbröt patienten all medicinering; utslaget har sedan försvunnit
- Handlingsplan
 - Avbryt behandlingen med abakavir permanent: Trots att reaktionen kan ha varit ett efavirenz utslag, genom att stoppa alla läkemedel, är det inte längre möjligt att differentiellt diagnostisera en abakavir överkänslighetsreaktion utan att utsätta patienten för risken för ny provokation

Fall 1: Sammanfattning

- Ett enda symptom är inte tillräckligt för en diagnos av överkänslighet
- **Avbrott av behandlingen efter ett enda symptom bör undvikas**
 - Resolution av symptom utan läkemedel gör en differentiell diagnos omöjlig
- Om abakavir **sätts ut**, bör det **inte sättas in igen**

- Resolution av symptom kan representera avbruten utveckling av en multisymptom överkänslighetsreaktion
 - Geninsättning sätter patienten i riskzonen för en ny provokation
 - För att undvika en återexponering för abakavir, ska patienten återlämna al oanvända läkemedel.
-
- Ta en noggrann historia och granska för andra symtom
 - Fortsätt att övervaka patienten
 - Undvik kortikosteroider om de döljar utvecklingen av ytterligare symtom
 - Använd antihistaminer om det behövs för patientens välbefinnande

Presentation av Fall 2

- 29-årig man med en historia av HSV och syfilis
 - Ny diagnostiserad med hiv, låg CD4 (<200 celler / mm³) och hög viral belastning
 - Negativt screeningsresultat för HLA-B*5701
 - Initierat abakavir, lamivudin och lopinavir/r
 - Samtidig medicinering
 - Valaciklovir (kronisk medicinering) initierad innan antiretroviral behandling
 - Kotrimoxazol initierad med antiretroviraler
- **Dag 8:** Patienten noterade myalgi och låg feber som toppade vid 37,8 °C
- **Dag 9:** Patienten noterade svagt utslag med låg feber vid 39 °C ungefär 9 timmar efter morgondos
- **Dag 10:** Patienten upplevde samma symtom samtidigt efter morgondosen, men feber toppade vid 38 °C med mindre myalgi
- **Dag 11:** Patienten utvärderades i kliniken
 - Temperatur 37 °C
 - Generaliserad fina urtikaria utslag
 - Asymtomatisk
- Handlingsplan
 - Symptom verkar ha avtagit varje dag, trots fortsatt dosering av abakavir under flera dagar
 - Symptomupplösning och patientens negativa HLA-B*5701-screeningsstatus pekar på en annan etiologi
 - Fortsätt abakavir dosering med noggrann övervakning och kotrimoxazol sätts ut
- Uppföljning
 - Kotrimoxazol stoppas på dag 11; patienten tillses i kliniken på dag 12 och 13, och symtomen fortsätter att minska i svårighetsgrad
 - Patienten ges topikala steroider och antihistaminer mot utslaget
 - Vid dag 15 har utslag och myalgi avtagit och patienten förblir feberfri på abakavir, lamivudin och lopinavir/r
- Slutsats
 - Hypersensitivitet mot kotrimoxazol

Fall 2: Alternativt scenario

- Patienten tillses på dagarna 12 och 13; symtomen fortsätter men ökar eller minskar inte i svårighetsgrad
- Patienten får topikala steroider och antihistaminer mot utslaget
- Vid dag 15 avtar utslaget, men myalgi fortsätter; patienten klagar över sjukdomskänsla
- Handlingsplan
 - Avbryt behandlingen med abakavir permanent om ingen annan orsak till patientens symtom är identifierad. i det här fallet kan abakavir överkänslighet inte slutgiltigt uteslutas
- Överväga andra orsaker till hudutslag och feber om patienten samtidigt tar läkemedel som är kända för att vara förknippade med dessa symtom eller med allergier, särskilt om screening antyder en låg risk för överkänslighet mot abakavir
- En negativ HLA-B*5701 screening utesluter dock inte definitivt möjligheten för en överkänslighetsreaktion
 - Om en diagnos av överkänslighet mot abakavir inte kan uteslutas, måste behandling med abakavir sätts ut permanent, oavsett resultatet av något test

Presentation av Fall 3

- 45-årig man inledde behandling med abakavir, lamivudin och boostad fosamprenavir
 - HLA-B * 5701 status okänd
 - **Dag 5:** Anslag av kräkningar
 - **Dag 6:** anslag av diarré; förvärring av illamående med mer frekvent kräkningar
 - **Dag 7:** Utveckling av feber till 39 °C och generell svaghet; gastrointestinala symptom fortsätter utan ytterligare ökad svårighetsgrad; noggrann undersökning avslöjade inga utslag
- Handlingsplan
 - Avbryt behandling med abakavir permanent
 - Kumulativ, symtomatiskt multiorgan anslag indikerar en stor sannolikhet för en utvecklande abakavir överkänslighetsreaktion
- Uppföljning
 - Efter 24 timmars abakaviravbrott är patienten feberfri och gastrointestinala symptom har avtagit
- Slutsats
 - Patienten har varit överkänslig mot abakavir
- Utslag är mycket vanligt vid överkänslighet mot abakavir; men precis som utslag ensamt inte skulle vara tillräckligt för en diagnos av en överkänslighetsreaktion, är frånvaron av utslag inte en anledning att utesluta en diagnos av överkänslighet i närvaro av andra konsekventa symptom. utslag kan förekomma sent eller även efter utsättande av abakavir
 - Andra funktioner pekar mot diagnosen av ett överkänslighetssyndrom
 - Patient utvecklat multiorgan engagemang, inklusive konstitutionella och gastrointestinala symptom
 - även i frånvaro av ett utslag, pekar patientens symptom på en möjlig diagnos av överkänslighet mot abakavir
- Symptomen uppstod inte alla på en gång men på ett stegvis sätt

Detta utbildningsmaterial är publicerat på: www.stadanordic.se och på www.fass.se