

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Activelle 1 mg/0,5 mg apvalkotās tabletes

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur:

1 mg estradiola (hemihidrāta veidā) un 0,5 mg noretisterona acetāta (*Estradiolum, Norethisteroni acetas*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra apvalkotā tablete satur 37,0 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Baltas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes, 6 mm diametrā. Uz tabletes vienas puses ir iespiedums NOVO 288 un uz otras puses – Apis vērsis.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hormonu aizstājterapija (HAT) estrogēnu deficīta simptomu novēršanai sievietēm pēcmenopauzes periodā, kurām kopš pēdējām mēnešreizēm pagājis vairāk nekā viens gads.

Osteoporozes profilakse pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar augstu kaulu lūzumu risku, kuras nepanes vai kurām ir kontrindicētas citas zāles, ko lieto osteoporozes profilaksei.

Pieredze par 65 gadiem vecāku sieviešu ārstēšanā ir ierobežota.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Activelle ir nepārtraukti lietojams, kombinēts hormonu aizstājterapijas līdzeklis, kas paredzēts sievietēm ar neizoperētu dzemdi.

Jālieto perorāli viena tablete reizi dienā bez pārtraukuma, vēlams katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanas uzsākšanai un turpināšanai jālieto mazākā efektīvā deva pēc iespējas īsāku laika periodu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pēc trīs mēnešiem nav panākta apmierinoša terapeitiskā iedarbība un simptomi nav pietiekami mazinājušies, indicēta terapijas maiņa uz kombinēto līdzekli ar lielāku devu.

Sievietēm ar amenoreju, un kuras nelieto HAT vai sievietēm, kuras iepriekš lietojušas citu nepārtraukti lietojamu kombinētu HAT līdzekli, terapiju ar Activelle var sākt jebkurā piemērotā dienā. Sievietēm, kuras iepriekš lietojušas sekvenciālu HAT, terapija jāsāk uzreiz pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas radītas asiņošanas beigšanās.

Ja paciente ir aizmirsusi ieņemt tableti, to jācenšas izdarīt pēc iespējas ātrāk nākamo 12 stundu laikā. Ja pagājušas vairāk kā 12 stundas, tablete jāizmet. Devas izlaišana var palielināt starpmenstruālas asiņošanas un smērējošu izdalījumu rašanās iespēju.

### 4.3. Kontrindikācijas

- Diagnosticēts krūts vēzis, aizdomas par to vai krūts vēzis anamnēzē.
- Diagnosticēts estrogēnatkarīgs ļaundabīgs audzējs (piemēram, endometrija vēzis), aizdomas par to vai estrogēnatkarīgs ļaundabīgs audzējs anamnēzē.
- Nezināmas etioloģijas asiņošana no dzimumceļiem.
- Neārstēta endometrija hiperplāzija.
- Agrāk bijusi vai pašreiz esoša venoza trombembolija (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija).
- Zināmi trombofiliski traucējumi (piemēram, C proteīna, S proteīna vai antitrombīna deficīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)).
- Akūta vai pārciesta arteriāla trombemboliska slimība (piemēram, stenokardija, miokarda infarkts).
- Akūta aknu slimība vai aknu slimība anamnēzē, ja vien aknu funkcionālo testu rezultāti nav normalizējušies.
- Zināma paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no palīgvielām.
- Porfīrija.

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pēcmenopauzes simptomu ārstēšanai HAT drīkst uzsākt tikai pret simptomiem, kas negatīvi ietekmē dzīves kvalitāti. Visos gadījumos vismaz reizi gadā rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvums un HAT drīkst turpināt tikai tik ilgi, kamēr ieguvums atsver risku.

Pierādījumi par risku, kas saistīts ar HAT priekšlaicīgas menopauzes ārstēšanā, ir ierobežoti tādēļ, ka ir zems absolūtā riska līmenis jaunākām sievietēm, tomēr, riska un ieguvuma attiecība šīm sievietēm var būt vairāk labvēlīga nekā vecākām sievietēm.

#### Medicīniski izmeklējumi/novērošana

Pirmoreiz uzsākot vai atkārtoti sākot lietot HAT, jāievāc pilnīga individuālā un ģimenes anamnēze, kā arī jāveic pilnīga (arī iegurņa orgānu un krūšu) izmeklēšana, ņemot vērā kontrindikācijas un brīdinājumus. Terapijas laikā ieteicams veikt periodiskas veselības pārbaudes, kuru biežums un veids individuāli jāpielāgo katrai sievietei. Sievietēm jāiesaka ziņot ārstam vai medicīnas mātai par jebkurām ievērotām pārmaiņām krūtīs (skatīt „Krūts vēzis” zemāk). Izmeklējumi, arī atbilstoši attēldiagnostikas izmeklējumi, piemēram, mammogrāfija, jāveic atbilstoši šobrīd atzītai izmeklēšanas praksei un individuāli pieskaņojot tos pacientu klīniskajām vajadzībām.

#### Gadījumi, kad nepieciešama uzraudzība

Ja ir kāds no turpmāk minētajiem gadījumiem, tas bijis iepriekš un/vai paasinājies grūtniecības vai iepriekš veiktas hormonterapijas laikā, paciente rūpīgi jānovēro. Jāņem vērā, ka šie gadījumi Activelle lietošanas laikā var atkārtoties vai paasināties, īpaši:

- leiomioma (dzemdes fibroīdi) vai endometrioze,
- trombembolisku traucējumu riska faktori (skatīt tālāk),
- estrogēnatkarīgu audzēju riska faktori, piemēram, krūts vēzis pirmās pakāpes radniecei,
- hipertensija,
- aknu darbības traucējumi (piemēram, aknu adenoma),
- cukura diabēts ar asinsvadu bojājumu vai bez tā,
- žultsakmeņu slimība,
- migrēna vai (stipras) galvassāpes,

- sistēmiska sarkanā vilkēde,
- endometrija hiperplāzija anamnēzē (skatīt tālāk),
- epilepsija,
- bronhiālā astma,
- otosklerozē.

#### Iemesli tūlītējai terapijas pārtraukšanai

Terapija jāpārtrauc, ja tiek atklāta kontrindikācija, kā arī šādos gadījumos:

- dzelte vai aknu darbības pasliktināšanās,
- ievērojama asinsspiediena paaugstināšanās,
- nebijušas migrēnas tipa galvassāpes,
- grūtniecība.

#### Endometrija hiperplāzija un karcinoma

Sievietēm ar saglabātu dzemdi endometrija hiperplāzijas un karcinomas risks ir paaugstināts, ja ilgstoši lietoti tikai estrogēni. Ziņotais endometrija vēža riska palielinājums tikai estrogēna lietotājiem ir no 2 līdz 12 reizēm lielāks nekā nelietotājiem – atkarībā no ārstēšanas ilguma un estrogēnu devas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc ārstēšanas pārtraukšanas risks var saglabāties palielināts vairāk nekā 10 gadus.

Sievietēm ar neizoperētu dzemdi paaugstināts risks, kas saistīts ar tikai estrogēnu saturošu HAT, tiek novērsts, cikliski pievienojot progestagēnu vismaz 12 dienas mēnesī/28 dienu ciklā vai arī lietojot pastāvīgu kombinētu estrogēna-progestagēna terapiju.

Pirmajos terapijas mēnešos var būt starpmenstruāla asiņošana un smērējoši izdalījumi. Ja starpmenstruāla asiņošana vai smērējoši izdalījumi turpinās pēc pirmajiem ārstēšanas mēnešiem, rodas, kad terapija lietota jau ilgāku laiku, vai turpinās pēc terapijas pārtraukšanas, jāveic izmeklēšana, kas varētu iekļaut endometrija biopsiju, lai izslēgtu ļaundabīgu endometrija audzēja iespējamību.

#### Krūts vēzis

Vispārēji pierādījumi uzrāda paaugstinātu krūts vēža risku sievietēm, kuras lieto kombinētas estrogēnu-progestagēnu saturošas zāles vai tikai estrogēnu saturošu HAT, un risks ir atkarīgs no HAT lietošanas ilguma.

Randomizētā, ar placebo kontrolētā Sieviešu veselības iniciatīvas (*Women's Health Initiative study - WHI*) pētījumā un prospektīvu epidemioloģisko pētījumu metaanalīzē konsekventi konstatēts, ka sievietēm, kuras lieto kombinētu estrogēnu-progestagēnu HAT, ir paaugstināts krūts vēža risks, kas izpaužas pēc apmēram pēc 3 (1-4) gadiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Rezultāti no lielas metaanalīzes uzrāda, ka pēc ārstēšanas pārtraukšanas papildu risks laika gaitā samazinās, un laiks, kas nepieciešams, lai sasniegtu sākotnējo riska līmeni, ir atkarīgs no iepriekšējās HAT lietošanas ilguma. Ja HAT tika lietota ilgāk nekā 5 gadus, risks var saglabāties 10 gadus vai ilgāk.

HAT, īpaši kombinēta estrogēna-progestagēna terapija, palielina mammogrāfisko attēlu blīvumu, kas var nelabvēlīgi ietekmēt krūts vēža radioloģisko atklāšanu.

#### Olnīcu vēzis

Olnīcu vēzis ir daudz retāk nekā krūts vēzis. Epidemioloģiskie pierādījumi no plašas metaanalīzes liecina, ka sievietēm, kuras lieto tikai estrogēnu saturošu vai kombinētu estrogēnu un progesteronu

saturošu HAT, ir nedaudz paaugstinātu risks, kas izpaužas terapijas 5 gadu laikā un pēc terapijas pārtraukšanas laika gaitā mazinās.

Daži citi pētījumi, to vidū WHI pētījums, liecina, ka kombinētas HAT lietošana var būt saistīta ar līdzīgu vai nedaudz mazāku risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Venozā trombembolija

HAT saistīta ar 1,3 – 3 reizes lielāku venozās trombembolijas (VTE), piemēram, dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas, rašanās risku. Lielāka VTE rašanās iespējamība ir HAT lietošanas pirmajā gadā nekā vēlāk (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientēm ar zināmiem trombofiliskiem traucējumiem ir palielināts VTE risks, un HAT var šo risku palielināt. Tāpēc HAT šīm pacientēm ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vispārēji atzīti VTE riska faktori ir estrogēnu lietošana, lielāks vecums, liela operācija, ilgstoša imobilizācija, palielināts svars ( $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ), grūtniecība/pēcdzemdību periods, sistēmiska sarkanā vilkēde (SSV) un vēzis. Nav vienota viedokļa par varikozu vēnu nozīmi VTE.

Tāpat kā visiem pacientiem, pēc operācijas jāapsver VTE profilakses pasākumu veikšana. Ja pēc plānveida operācijām nepieciešama ilgstoša imobilizācija, 4 - 6 nedēļas pirms operācijas ieteicams uz laiku pārtraukt HAT lietošanu. Terapiju nedrīkst atsākt, pirms sieviete nav pilnībā atguvusi spēju kustēties.

Sievietēm, kurām pašām nav bijusi VTE, bet tromboze jaunos gados bijusi kādam pirmās pakāpes radniekam, var piedāvāt skrīningu pēc uzmanīgas informēšanas par tā nepilnībām (skrīningā tiek atklāta tikai daļa no trombofiliskajiem traucējumiem).

Ja tiek atklāts trombofilisks traucējums, kas atšķiras no trombozes ģimenes locekļiem, vai, ja traucējums ir 'smags' (piemēram, antitrombīna, S proteīna vai C proteīna deficīts vai defektu kombinācija), HAT ir kontrindicēta.

Sievietēm, kuras jau pastāvīgi saņem ārstēšanu ar antikoagulantiem, rūpīgi jāapsver HAT lietošanas sniegtais ieguvums un risks.

Ja VTE rodas pēc terapijas sākšanas, zāļu lietošana jāpārtrauc. Pacientēm jāiesaka nekavējoties sazināties ar ārstu, ja rodas aizdomas par iespējamām trombembolijas simptomiem (piemēram, sāpīgs pietūkums kājās, pēkšņas sāpes krūtīs, elpas trūkums).

### Koronāro artēriju slimība (KAS)

Randomizētos, kontrolētos pētījumos nav iegūti nekādi pierādījumi par kombinētas estrogēna-progestagēna vai tikai estrogēnu saturošas HAT lietošanas radītu aizsardzību pret miokarda infarktu sievietēm, kurām vai nu ir KAS, vai tās nav.

Relatīvais KAS risks kombinētas estrogēna-progestagēna HAT lietošanas gadījumā ir nedaudz palielināts. Sākotnējais absolūtais KAS risks ir stipri atkarīgs no vecuma, tāpēc papildus KAS gadījumu skaits estrogēna-progestagēna lietošanas dēļ veselām sievietēm, kurām tuvojas menopauze, ir ļoti mazs, taču ar vecumu tas palielināsies.

### Išēmisks insults

Kombinēta estrogēna-progestagēna un tikai estrogēna terapija ir saistīta pat ar 1,5 reizes lielāku išēmiska insulta risku. Relatīvais risks nemainās ar vecumu vai laiku pēc menopauzes. Taču sākotnējais insulta risks ir stipri atkarīgs no vecuma, un kopējais insulta risks sievietēm, kuras lieto HAT, ar vecumu palielināsies (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Citi gadījumi

Estrogēni var izraisīt šķidruma aizturi organismā, tādēļ rūpīgi jānovēro pacientes ar nieru un sirdsdarbības traucējumiem.

Sievietes ar iepriekš pastāvošu hipertrigliceridēmiju estrogēnu aizstājterapijas vai hormonu aizstājterapijas laikā rūpīgi jānovēro, jo retos gadījumos šādā situācijā estrogēnu terapijas laikā novērota ievērojami palielināta triglicerīdu koncentrācija serumā, kā rezultātā radies pankreatīts. Eksogēni estrogēni var izraisīt vai pasliktināt iedzimtas vai iegūtas angioneirotiskās tūsakas simptomus.

Estrogēni paaugstina tiroīdsaistošā globulīna (TSG) līmeni, kas paaugstina cirkulējošo kopējo vairogdziedzera hormonu daudzumu, nosakot pēc olbaltumiem saistītā joda (OSJ), T4 līmeni (nosakot ar kolonnas vai radioimunoloģisko testu) vai T3 līmeni (nosakot ar radioimunoloģisko testu). T3 sveķu saistīšana samazinās, kas liecina par paaugstināto TSG līmeni. Brīvā T4 un brīvā T3 koncentrācija nemainās. Serumā var būt paaugstināts citu saistošo olbaltumu līmenis, t. i., kortikoīdus saistošā globulīna (KSG), dzimumhormonus saistošā globulīna (DzHSG), kas izraisa attiecīgi cirkulējošo kortikosteroīdu un dzimumhormonu daudzuma palielināšanos. Brīvo vai bioloģiski aktīvo hormonu koncentrācija nemainās. Var paaugstināties citu plazmas olbaltumu (angiotenzinogēna/renīna substrāta, alfa-1-antitripsīna un ceruloplazmīna) līmenis.

HAT lietošana neuzlabo kognitīvās funkcijas. Iegūti pierādījumi par palielinātu iespējamās demences risku sievietēm, kuras sākušas nepārtraukti lietojamu kombinētu vai tikai estrogēnu saturošu HAT līdzekļu lietošanu pēc 65 gadu vecuma.

Paaugstināts ALAT līmenis

Pētījumos, kuros piedalījās pacientes, kurām C hepatīta vīruss (HCV) tika ārstēts ar ombitasvira/paritaprevira/ritonavira kombinēto terapiju ar un bez dasabuvira, paaugstināts ALAT līmenis, kas vairāk nekā piecas reizes pārsniedza normas augšējo robežu (NAR), ievērojami biežāk tika novērots sievietēm, kuras lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, kombinētos hormonālos kontraceptīvus (KHK). Arī pētījumos, kuros piedalījās pacientes, kuras saņēma glecaprevira/pibrentasvira terapiju, paaugstināts ALAT līmenis tika novērots sievietēm, kuras lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, KHK. ALAT līmeņa paaugstinājums sievietēm, kuras lietoja zāles, kas satur estrogēnus, kas nav etinilestradiols, piemēram, estradiolu, līdzinājās paaugstinājumam, kas tika novērots sievietēm, kuras nelietoja estrogēnus, tomēr pētījumā citus estrogēnus lietoja ierobežots sieviešu skaits, tādēļ ir jāievēro piesardzība, lietojot ombitasvira/paritaprevira/ritonavira kombinēto terapiju ar un bez dasabuvira, kā arī lecaprevira/pibrentasvira kombinēto terapiju. Skatīt 4.5. apakšpunktu.

Activelle® tabletes satur laktozi. Pacientēm ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, kopējo laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju, nevajadzētu lietot šīs zāles.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Estrogēnu un progestagēnu metabolismu var pastiprināt vienlaikus lietotas zāles, kas inducē zāles metabolizējošos enzīmus, īpaši citohroma P450 enzīmus, piemēram, pretkrampju līdzekļi (piemēram, fenobarbitāls, fenitoīns un karbamazepīns) un pretinfekcijas līdzekļi (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, nevirapīns un efavirenzs).

Lai gan zināms, ka ritonavīrs, telaprevīrs un nelfinavīrs ir spēcīgi inhibitori, tomēr, lietojot vienlaikus ar steroīdiem hormoniem, tie darbojas pretēji – inducējoši. Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturoši augu līdzekļi var inducēt estrogēnu un progestagēnu metabolismu.

Klīniski paātrinātais estrogēnu un progestagēnu metabolisms var samazināt zāļu efektivitāti un radīt dzemdes asiņošanas raksturojuma pārmaiņas.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Pētījumos, kuros pacientiem saņēma ombitasvira/paritaprevira/ritonavira kombinēto HCV terapiju ar un bez dasabuvira un glecaprevira/pibrentasvira kombinēto terapiju, paaugstināts ALAT līmenis, kas vairāk nekā piecas reizes pārsniedza normas augšējo robežu (NAR), ievērojami biežāk tika novērots sievietēm, kuras lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, KHK. ALAT līmeņa paaugstinājums sievietēm, kuras lietoja zāles, kas satur estrogēnus, kas nav etinilestradiols, piemēram, estradiolu, līdzinājās paaugstinājumam, kas tika novērots sievietēm, kuras nelietoja estrogēnus, tomēr pētījumā citus estrogēnus lietoja ierobežots sieviešu skaits, tādēļ ir jāievēro piesardzība, lietojot ombitasvira/paritaprevira/ritonavira kombinēto terapiju ar un bez dasabuvira, kā arī glecaprevira/pibrentasvira kombinēto terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kas inhibē aknu mikrosomālo zāles metabolizējošo enzīmu aktivitāti, piemēram, ketokonazols, var palielināt cirkulējošo Activelle aktīvo vielu koncentrāciju.

Lietojot Activelle vienlaikus ar ciklosporīnu, var palielināties ciklosporīna, kreatinīna un transamināžu līmenis asinīs samazināta ciklosporīna metabolisma dēļ aknās.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**Grūtniecība

Activelle nav indicēts grūtniecības laikā.

Ja Activelle lietošanas laikā iestājas grūtniecība, zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Klīniski dati par nelielu grūtniecību skaitu, kad lietotas šīs zāles, norāda par noretisterona nevēlamo ietekmi uz augli. Lietojot devas, kas pārsniedza normāli lietotās perorālās kontracepcijas un HAT līdzekļu devas, novērota sievišķo augļu maskulinizācija.

Vairumā epidemioloģisko pētījumu nav iegūtas norādes, ka estrogēnu un progestagēnu kombinācijai būtu teratogēna vai fetotoksiska iedarbība.

Barošana ar krūti

Activelle nav indicēts laikā, kad baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati nav pieejami.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav zināma Activelle ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**Klīniskā pieredze

Klīniskos pētījumos ar Activelle biežākās blakusparādības bija vagināla asiņošana un krūšu sāpīgums/jūtīgums, ko novēroja aptuveni 10 līdz 20% pacienšu. Asiņošana no maksts parasti radās pirmajos terapijas mēnešos. Krūšu sāpīgums parasti izzuda pēc dažiem terapijas mēnešiem. Turpmāk, dotajā tabulā norādītas visas blakusparādības, kas radās nejausīnātos klīniskos pētījumos ar lielāku rašanās biežumu ar Activelle ārstētām pacientēm, salīdzinot ar placebo, un kas pēc vispārēja vērtējuma ir iespējami saistītas ar terapiju.

| <b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>                        | <b>Ļoti bieži<br/>≥ 1/10</b>                          | <b>Bieži<br/>≥ 1/100; &lt; 1/10</b>                                                                             | <b>Retāk<br/>≥ 1/1000; &lt; 1/100</b>                                                   | <b>Reti<br/>≥ 1/10 000;<br/>&lt; 1/1 000</b>    |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Infekcijas un infestācijas</b>                          |                                                       | Dzimumorgānu kandidoze vai vaginīts, sk. arī “Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības”              |                                                                                         |                                                 |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>                          |                                                       |                                                                                                                 | Paaugstināta jutība, skatīt arī “Ādas un zemādas audu bojājumi”                         |                                                 |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                    |                                                       | Šķidruma aizture, sk. arī “Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā”                                 |                                                                                         |                                                 |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                                |                                                       | Depresija vai depresijas paasinājums                                                                            | Nervozitāte                                                                             |                                                 |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                           |                                                       | Galvassāpes, migrēna vai migrēnas paasinājums                                                                   |                                                                                         |                                                 |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                       |                                                       |                                                                                                                 | Virspusējs tromboflebīts                                                                | Dziļo vēnu trombembolija<br><br>Plaušu embolija |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                       |                                                       | Slikta dūša                                                                                                     | Sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās vai nepatīkama sajūta vēderā<br><br>Meteorisms vai gāzes |                                                 |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                       |                                                       |                                                                                                                 | Matu izkrišana, hirsutisms vai akne<br><br>Nieze vai nātrene                            |                                                 |
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>      |                                                       | Muguras sāpes                                                                                                   | Krampji kājās                                                                           |                                                 |
| <b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b> | Krūšu sāpīgums vai jutīgums<br><br>Vagināla asiņošana | Krūšu tūska vai palielināšanās<br><br>Dzemdes fibroīdu progresēšana vai atkārtota rašanās, vai dzemdes fibroīdi |                                                                                         |                                                 |

| Orgānu sistēmu klasifikācija                        | Ļoti bieži<br>≥ 1/10 | Bieži<br>≥ 1/100; < 1/10 | Retāk<br>≥ 1/1000; < 1/100 | Reti<br>≥ 1/10 000;<br>< 1/1 000 |
|-----------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā |                      | Perifēra tūska           | Zāļu neefektivitāte        |                                  |
| Izmeklējumi                                         |                      | Svara palielināšanās     |                            |                                  |

#### Pēcregistrācijas lietošanas pieredze

Papildus iepriekš minētajām nevēlamajām blakusparādībām, par tām, kas norādītas tālāk, ir ziņots brīvprātīgajā ziņošanas sistēmā, un tās, pēc vispārējiem ieskatiem, ir iespējami saistītas ar Activelle terapiju. Šo spontāno nevēlamo blakusparādību ziņošanas biežums ir ļoti reti (<1/10 000, nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)). Pēcregistrācijas datus ietekmē nepilnīgā ziņošana, īpaši, kas attiecas uz triviālām un labi zināmām nevēlamajām blakusparādībām. Tālāk norādīto sastopamību jāvērtē uzmanīgi:

- labdabīgi un ļaundabīgi audzēji (ieskaitot cistas un polipus): endometrija vēzis;
- imūnās sistēmas traucējumi: vispārējas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, anafilaktiska reakcija/šoks);
- psihiski traucējumi: bezmiegs, trauksme, mazināta vai palielināta dzimumtieksme;
- nervu sistēmas traucējumi: reibonis, insults;
- acu slimības: redzes traucējumi;
- sirds funkcijas traucējumi: miokarda infarkts;
- asinsvadu sistēmas traucējumi: hipertensijas paasinājums;
- kuņģa-zarnu trakta traucējumi: dispepsija, vemšana;
- aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi: žultspūšļa slimība, žultsakmeņu slimība, žultsakmeņu slimības paasinājums, žultsakmeņu slimības recidīvs;
- ādas un zemādas audu bojājumi: seboreja, izsitumi, angioneirotiska tūska;
- reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības: endometrija hiperplāzija, vulvovagināla nieze;
- izmeklējumi: ķermeņa masas samazināšanās, asinsspiediena paaugstināšanās.

Saistībā ar estrogēna-progestagēna terapiju, ir ziņots par citām blakusparādībām:

- ādas un zemādas audu bojājumi: matu izkrišana, hloazma, *erythema multiforme*, *erythema nodosum*, vaskulāra purpura,
- iespējama demence pēc 65 gadu vecuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Krūts vēža risks

Sievietēm, kuras lieto kombinētu estrogēna-progestagēna terapiju vairāk nekā 5 gadus, ziņots pat par 2 reizes lielāku krūts vēža diagnosticēšanas risku.

Palielināts risks, ārstējot tikai ar estrogēnu, ir zemāks nekā estrogēnu-progestagēnu kombinācijas lietotājām.

Riska līmenis ir atkarīgs no lietošanas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sniegts absolūtais riska aprēķins, kas balstīts uz lielākā randomizētā, placebo kontrolētā pētījuma (*WHI* pētījuma) un lielākās prospektīvo epidemioloģisko pētījumu metaanalīzes rezultātiem.

#### **Lielākā prospektīvo epidemioloģisko pētījumu metaanalīze**

**Aprēķinātais krūts vēža papildu risks pēc 5 lietošanas gadiem sievietēm ar KMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

| Vecums<br>HAT | Sastopamība uz 1000<br>HAT nekad | Riska attiecība | Papildus gadījumi<br>uz 1000 HAT |
|---------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|
|---------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|



| sākumā<br>(gadi)                                 | nelietojušām sievietēm,<br>5 gadu laikā (50-54 g.<br>v.)* |     | lietotājām pēc 5<br>gadiem |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----|----------------------------|
| <b>Tikai estrogēnu saturoša HAT</b>              |                                                           |     |                            |
| 50                                               | 13,3                                                      | 1,2 | 2,7                        |
| <b>Kombinētā estrogēna-progestagēna terapija</b> |                                                           |     |                            |
| 50                                               | 13,3                                                      | 1,6 | 8                          |

\* Pamatojoties uz sākotnējiem sastopamības rādītājiem Anglijā 2015. gadā sievietēm ar KMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Piezīme. Tā kā krūts vēža fona sastopamība dažādās ES valstīs ir atšķirīga, arī krūts vēža papildus gadījumu skaits mainās proporcionāli.

#### Aprēķinātais krūts vēža papildu risks pēc 10 lietošanas gadiem sievietēm ar KMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

| Vecums HAT<br>sākumā<br>(gadi)                   | Sastopamība uz 1000<br>HAT nekad<br>nelietojušām<br>sievietēm 10 gadu<br>laikā (50–59 g. v.)* | Riska attiecība | Papildu gadījumi uz<br>1000 HAT lietotājām<br>pēc 10 gadiem |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Tikai estrogēnu saturoša HAT</b>              |                                                                                               |                 |                                                             |
| 50                                               | 26,6                                                                                          | 1,3             | 7,1                                                         |
| <b>Kombinētā estrogēna-progestagēna terapija</b> |                                                                                               |                 |                                                             |
| 50                                               | 26,6                                                                                          | 1,8             | 20,8                                                        |

\* Pamatojoties uz sākotnējiem sastopamības rādītājiem Anglijā 2015. gadā sievietēm ar KMI 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Piezīme. Tā kā krūts vēža fona sastopamība dažādās ES valstīs ir atšķirīga, arī krūts vēža papildu gadījumu skaits mainās proporcionāli.

#### ASV WHI pētījumi – papildu krūts vēža risks pēc 5 gadu lietošanas

| Vecuma<br>diapazons<br>(gadi)                                                             | Sastopamība uz<br>1000 sievietēm<br>placebo grupā 5<br>gadu laikā | Riska koeficients<br>un 95% TI | Papildus vēža<br>gadījumi uz 1000<br>HAT lietotājām 5<br>gadu lietošanas<br>laikā (95% TI) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>KZE tikai estrogēns</b>                                                                |                                                                   |                                |                                                                                            |
| 50 – 79                                                                                   | 21                                                                | 0,8 (0,7 – 1,0)                | -4 (-6 -0)*                                                                                |
| <b>KZE+MPA estrogēns-progestagēns**</b>                                                   |                                                                   |                                |                                                                                            |
| 50 – 79                                                                                   | 17                                                                | 1,2 (1,0 – 1,5)                | 4 (0 – 9)                                                                                  |
| * WHI pētījums sievietēm bez dzemdes, kurām nekonstatēja krūts vēža riska palielināšanos. |                                                                   |                                |                                                                                            |

**\*\*** Ja analīzi ierobežoja ar sievietēm, kuras pirms pētījuma nebija lietojušas HAT, pirmajos 5 ārstēšanas gados nebija konstatējams palielināts risks. Pēc 5 gadiem risks bija lielāks nekā nelietotājām.

### Endometrija vēža risks

Endometrija vēža risks ir aptuveni 5 no katrām 1000 sievietēm ar neizoperētu dzemdi, kuras nelieto HAT.

Sievietēm ar neizoperētu dzemdi tikai estrogēnu saturošas HAT lietošana nav ieteicama, jo tā palielina endometrija vēža risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atkarībā no viena paša estrogēna lietošanas ilguma un estrogēna devas endometrija vēža riska palielinājums epidemioloģiskos pētījumos bija no 5 līdz 55 papildus diagnosticētiem gadījumiem uz 1000 sievietēm no 50 līdz 65 gadu vecumam.

Tikai estrogēna terapijai pievienojot progestagēnu vismaz 12 dienas ciklā, var novērst šo palielināto risku. *Million Women* pētījumā kombinētas (sekvenciālas vai pastāvīgas) HAT lietošana 5 gadus nepalielināja endometrija vēža risku (RR 1,0 (0,8-1,2)).

### Olnīcu vēža risks

Tikai estrogēnu saturošas vai kombinētas estrogēnu-progestagēnu saturošas HAT lietošana ir bijusi saistīta ar nedaudz paaugstinātu olnīcu vēža diagnosticēšanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). 52 epidemioloģisko pētījumu metaanalīze liecina, ka sievietēm, kuras pašlaik lieto HAT, ir nedaudz paaugstināts risks saslimt ar olnīcu vēzi, salīdzinot ar sievietēm, kuras HAT nekad nav lietojušas (RR 1,43, 95% TI 1,31-1,56). Sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras 5 gadus lietoja HAT, tas izraisīja apmēram 1 papildu gadījumu uz 2000 lietotājām. Sievietēm vecumā no 50 līdz 54 gadiem, kuras nelietoja HAT, 5 gadu laikā sagaidāmais olnīcas vēža diagnosticēšanas skaits ir apmēram 2 sievietēm no 2000.

### Venozas tromboembolijas risks

HAT ir saistīta ar 1,3 – 3 reizes lielāku venozas trombembolijas (VTE), t. i., dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas, relatīvo risku. Šādi traucējumi biežāk var rasties pirmajā HAT lietošanas gadā (skatīt 4.4. apakšpunktu). WHI rezultāti parādīti tālāk.

### **WHI pētījumi – papildus VTE risks 5 lietošanas gados**

| <b>Vecuma diapazons (gadi)</b>                       | <b>Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gadu laikā</b> | <b>Riska koeficients un 95% TI</b> | <b>Papildus gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gadu lietošanas laikā (95% TI)</b> |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Perorālie tikai estrogēni*</b>                    |                                                                 |                                    |                                                                                  |
| 50 – 59                                              | 7                                                               | 1,2 (0,6 – 2,4)                    | 1 (-3 – 10)                                                                      |
| <b>Perorālais kombinētais estrogēns-progestagēns</b> |                                                                 |                                    |                                                                                  |
| 50 – 59                                              | 4                                                               | 2,3 (1,2 – 4,3)                    | 5 (1 – 13)                                                                       |
| * Pētījums sievietēm ar izoperētu dzemdi             |                                                                 |                                    |                                                                                  |

Koronāro artēriju slimības risks

Koronāro artēriju slimības risks kombinētās estrogēna-progestagēna HAT lietotājām pēc 60 gadu vecuma ir nedaudz palielināts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Išēmiska insulta risks

Tikai estrogēnu un estrogēna-progestagēna terapija ir saistīta pat ar 1,5 reizes lielāku relatīvo išēmiska insulta risku. Hemorāģiska insulta risks HAT lietošanas laikā nepalielinās.

Šis relatīvais risks nav atkarīgs no vecuma vai lietošanas ilguma, taču sākotnējais risks ir stipri atkarīgs no vecuma. Vispārējais insulta risks sievietēm, kuras lieto HAT, ar vecumu palielinās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**WHI pētījumi, apvienoti – papildus išēmiskā insulta risks\* 5 gadu lietošanas laikā**

| Vecuma diapazons (gadi) | Sastopamība uz 1000 sievietēm placebo grupā 5 gadu laikā | Riska koeficients un 95% TI | Papildus gadījumi uz 1000 HAT lietotājām 5 gadu lietošanas laikā (95% TI) |
|-------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 50 – 59                 | 8                                                        | 1,3 (1,1 – 1,6)             | 3 (1 – 5)                                                                 |

\* Išēmisks un hemorāģisks insults netika nošķirts.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām tieši Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas iela 15, Rīga, LV 1003, tīmekļa vietnē: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

**4.9. Pārdozēšana**

Par pārdozēšanu var liecināt slikta dūša un vemšana. Ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS****5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: progestagēni un estrogēni, fiksēta kombinācija. ATĶ kods: G03FA01.

Darbības mehānisms

Estradiols: aktīvā viela ir sintētisks 17β-estradiols, kas ir ķīmiski un bioloģiski identisks endogēnajam cilvēka estradiolam. Tas aizstāj estrogēna veidošanās izbeigšanos sievietēm pēcmenopauzes periodā un mazina menopauzes simptomus.

Estrogēni kavē kaulu masas zudumu pēc menopauzes vai ovarektomijas.

Noretisterona acetāts: sintētisks progestagēns, kura darbība ir līdzīga progesterona – dabiskā sievišķā dzimumhormona darbībai. Tā kā estrogēni veicina endometrija augšanu, to lietošana monoterapijā palielina endometrija hiperplāzijas un vēža risku. Progestagēnu pievienošana mazina estrogēna izraisīto endometrija hiperplāzijas risku sievietēm ar saglabātu dzemdi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskos pētījumos ar Activelle noretisterona acetāts pastiprināja  $17\beta$ -estradiola vazomotoriskos simptomus mazinošo ietekmi.

Menopauzes simptomu mazināšanās tiek sasniegta pirmo terapijas nedēļu laikā.

Activelle ir nepārtraukti lietojams kombinēts HAT līdzeklis, ko ordinē, lai izvairītos no regulāras asiņošanas, kas rodas pārtraucot zāļu lietošanu cikliskas vai sekvenciālas HAT gadījumā. 90% sieviešu 9. līdz 12. terapijas mēneša laikā novēroja amenoreju (nevis asiņošanu vai smērējošus izdalījumus). Asiņošana un/vai smērējoši izdalījumi tika novēroti 27% sieviešu pirmo trīs terapijas mēnešu laikā un 10% sieviešu 10. līdz 12. terapijas mēnesī.

Estrogēnu trūkums menopauzē ir saistīts ar paātrinātu kaulu vielmaiņu un kaulu masas samazināšanos. Estrogēnu ietekme uz kaulu minerālvielu blīvumu ir atkarīga no devas. Aizsardzība darbojas tik ilgi, kamēr tiek turpināta ārstēšana. Pēc HAT pārtraukšanas kaulu masa samazinās ar tādu pašu ātrumu kā neārstētām sievietēm.

WHI pētījuma un metaanalizēto pētījumu rezultāti liecina, ka pašreizējā HAT lietošana monoterapijā vai kombinācijā ar progestagēnu - pārsvarā veselām sievietēm - mazina gūžas kaula, mugurkaula skriemeļu un citu osteoporotisku lūzumu risku. HAT var arī novērst lūzumus sievietēm ar zemu kaulu blīvumu un/vai diagnosticētu osteoporozi, taču pierādījumu tam ir maz.

Activelle ietekme uz kaulu minerālvielu blīvumu tika pētīta divos 2 gadus ilgos, nejaušinātos, dubultaklos, ar placebo kontrolētos pētījumos sievietēm pēc menopauzes ( $n = 327$  vienā pētījumā, to vidū 47 lietoja Activelle un 48 – Kliogest (2 mg estradiola un 1 mg noretisterona acetāta) un  $n = 135$  otrā pētījumā, to vidū 46 lietoja Activelle). Visas sievietes saņēma kalcija papildterapiju ar 500 līdz 1000 mg kalcija dienā. Activelle nozīmīgi novērsa kaulu zudumu mugurkaula jostas daļā, visā iegurnī, spieķa kaula distālā daļā un organisma kaulos kopumā, salīdzinot ar placebo ārstētām sievietēm, kuras saņēma kalcija papildterapiju. Sievietēm agrīnā pēcmenopauzes periodā (1 līdz 5 gadi pēc pēdējām menstruācijām) kaulu minerālvielu blīvuma pārmaiņas (%) mugurkaula jostas daļā, augšstilba kaula kakliņā un augšstilba kaula grozītājā pēc 2 gadu Activelle terapijas bija attiecīgi  $4,8 \pm 0,6\%$ ,  $1,6 \pm 0,7\%$  un  $4,3 \pm 0,7\%$  (vidējais  $\pm$  SK), lietojot kombināciju ar lielākām devām, kas satur 2 mg  $E_2$  un 1 mg NETA (Kliogest), tas bija attiecīgi  $5,4 \pm 0,7\%$ ,  $2,9 \pm 0,8\%$  un  $5,0 \pm 0,9\%$ . Sieviešu daudzums (%), kam Activelle un Kliogest terapijas laikā kaulu minerālvielu blīvums nemainījās vai palielinājās, pēc 2 gadiem bija attiecīgi 87% un 91%. Pētījumā, kas tika veikts sievietēm pēc menopauzes ar vidējo vecumu 58 gadi, 2 gadus ilga Activelle terapija palielināja kaulu minerālvielu blīvumu mugurkaula jostas daļā par  $5,9 \pm 0,9\%$ , visā gūžā par  $4,2 \pm 1,0\%$ , spieķakaula distālā daļā par  $2,1 \pm 0,6\%$  un visā organismā par  $3,7 \pm 0,6\%$ .

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**17 $\beta$ -estradiola uzsūkšanās un izkļiede

Pēc perorālas 17 $\beta$ -estradiola lietošanas mikronizētā veidā, tas strauji uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Tas tiek pakļauts plašam pirmā loka metabolismam aknās un citos iekšējos orgānos un sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 35 pg/ml (21 līdz 52 pg/ml robežās) 5 līdz 8 stundu laikā. 17 $\beta$ -estradiola eliminācijas pusperiods ir aptuveni 12 līdz 14 stundas. Tas cirkulē asinsritē saistīts ar DzHSG (37%) un albumīnu (61%) un tikai 1 līdz 2% ir nesaistītā veidā.

17 $\beta$ -estradiola biotransformācija un eliminācija

17 $\beta$ -estradiola metabolisms galvenokārt notiek aknās un zarnās, taču arī mērķa orgānos, un tas ietver arī mazāk efektīvu vai neaktīvu metabolītu, to vidū estrona, kateholestrogēnu un vairāku estrogēna sulfātu un glikuronīdu veidošanos. Estrogēni tiek izdalīti ar žulti, hidrolizēti un reabsorbēti (enterohepātiskā cirkulācija), un galvenokārt izvadīti ar urīnu bioloģiski neaktīvā veidā.

Noretisterona acetāta uzsūkšanās un izkliede

Pēc perorālas lietošanas noretisterona acetāts ātri uzsūcas un pārveidojas par noretisteronu (NET). Tas veic pirmā loka metabolismu aknās un citos iekšējos orgānos un sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 3,9 ng/ml (1,4 līdz 6,8 ng/ml robežās) pēc 0,5 līdz 1,5 stundas. NET terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 8 līdz 11 stundas. NET saistās ar DzHSG (36%) un albumīnu (61%).

Noretisterona acetāta biotransformācija un eliminācija

Svarīgākie metabolīti ir 5  $\alpha$ -dihidro-NET un tetrahidro-NET izomēri, kas izdalās galvenokārt urīnā sulfāta vai glikuronīda savienojumu veidā.

Farmakokinētiskās īpašības gados vecākiem cilvēkiem nav pētītas.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Estrogēnu akūtā toksicitāte ir zema. Tā kā pastāv izteiktas preklīnisko pētījumu rezultātu atšķirības dzīvnieku sugu vidū un starp dzīvniekiem un cilvēkiem, šos rezultātus nevar izmantot, lai noteiktu estrogēnu lietošanas ietekmi cilvēkam.

Pētījumos ar dzīvniekiem estradiols vai estradiola valerāts izraisīja embrioletālu ietekmi jau relatīvi mazās devās; vīriešu dzimuma augļiem novēroja uroģenitālā trakta anomālijas un feminizāciju.

Noretisterons, tāpat kā citi progestagēni, izraisīja virilizāciju sieviešu dzimuma augļiem žurkām un pērtiņiem. Pēc lielu noretisterona devu lietošanas tika novērota embrioletāla ietekme.

Preklīniskie dati, kas iegūti, pamatojoties uz standartpētījumiem par atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un kancerogenitāti, neliecina par īpašu risku cilvēkam, izņemot to, kas iztirzāts citās ZA nodaļās.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA****6.1. Palīgvielu saraksts**Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts  
Kukurūzas ciete  
Kopovidons  
Talks  
Magnija stearāts

Apvalks:

Hipromeloze  
Triacetīns  
Talks

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Neatdzesēt. Uzglabāt iepakojumu ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

1 x 28 tabletes vai 3 x 28 tabletes kalendārveida iepakojumā.

28 tablešu kalendārveida iepakojumam ir 3 daļas:

- no krāsaina, necaurspīdīga polipropilēna gatavots pamats,
- no caurspīdīga polistirēna gatavots gredzenveida vāciņš,
- no krāsaina necaurspīdīga polistirēna gatavota skala centrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsvaerd  
Dānija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

05-0410

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2005. gada 19. oktobris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014.gada 25.augusts

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

06/2023