

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Finasterīds un dutasterīds pieder pie 5-alfa reduktāzes inhibitoru (5-ARI) klases. 5-ARI bloķē 5-alfa reduktāzes enzīmu, samazinot testosterona pārvēršanos tā aktīvajā formā — dihidrotestosteronu (DHT). DHT ir būtiska nozīme vairāku slimību vai saslimšanu gadījumos, tostarp vīriešu androģenētiskās alopēcijas (MAA) un labdabīgas prostatas hiperplāzijas (LPH) gadījumā.

Finasterīda 1 mg tablete tika reģistrēta Eiropas Savienībā (ES) 1998. gadā, un tā ir pieejama iekšķīgai lietošanai 18–41 gadu vecu vīriešu ārstēšanai ar matu izkrišanu agrīnā stadijā (ko dēvē arī par MAA). Kopš 2020. gada finasterīds ir reģistrēts arī lokālai lietošanai, īpaši lietošanai uz ādas kā ādas izsmidzināms šķīdums ar stiprumu 2,275 mg/ml ar tādu pašu indikāciju. Šajos zinātniskajos secinājumos termini “lokāla lietošana” un “lietošana uz ādas” tiek lietoti kā savstarpēji aizstājami. Turklāt finasterīds ar stiprumu 5 mg ir reģistrēts iekšķīgai lietošanai LPH simptomātiskai ārstēšanai un uroloģisku notikumu novēršanai kopš 1992. gada. Finasterīds 5 mg iekšķīgai lietošanai ir reģistrēts arī kombinācijā ar sildenafilu, fosfodiesterāzes 5 inhibitoru vai alfa blokatoru tamsulosīnu tajās pašās indikācijās.

Eiropas Savienībā 2001. gadā iekšķīgi lietošanai tika reģistrēta dutasterīda 0,5 mg kapsula, un tā ir indicēta simptomātiskas LPH ārstēšanai, lai mazinātu simptomus un akūtas urīna aiztures risku, kā arī iespējamo operācijas nepieciešamību. Dutasterīds ir reģistrēts arī kombinācijā ar tamsulozīnu tās pašas indikācijas ārstēšanai.

Pamatojoties uz procedūrā novērtētajiem datiem, tiek lēsts, ka pacienta kumulatīvā ekspozīcija visā pasaulē ir 270 756 672,5 pacienta gadi zālēm, kas satur finasterīdu un ko izmanto kā monoterapiju, un 82 197 163,81 pacienta gads zālēm, kas satur dutasterīdu un ko izmanto kā monoterapiju.

Pamatojoties uz datiem no jaunākā periodiski atjauninātā drošuma ziņojuma, vienotā novērtējuma (PSUSA) procedūra attiecībā uz finasterīdu (datu bloķēšanas punkts: 2023. gada 31. augusts), tiek lēsts, ka pacienta kumulatīvā ekspozīcija zālēm, kas satur 5 mg finasterīda iekšķīgai lietošanai, ir trīs reizes lielāka nekā zālēm, kas satur 1 mg finasterīda iekšķīgai lietošanai.

Lai gan psihiatrisku traucējumu risks jau bija zināms attiecībā uz finasterīdu saturošām zālēm, 2024. gadā tika pabeigta darba dalīšanas variāciju procedūra (SE/H/xxxx/WS/728) par pašnāvniecisku domu kā blakusparādības iekļaušanu zāļu aprakstā par zālēm, kas satur 1 mg finasterīda (*Propecia*) un 5 mg finasterīda (*Proscar*) iekšķīgai lietošanai ar biežumu “nav zināms”.

Francijā kopš 2019. gada ir ieviesti riska mazināšanas pasākumi saistībā ar psihisku un seksuālu traucējumu risku, kas saistīts ar 1 mg finasterīda lietošanu iekšķīgai lietošanai (tostarp brīdinājums uz ārējā iepakojuma, pacienta informācijas lapa, īpaša sadaļa valsts aģentūras tīmekļa vietnē un tieša e-pasta informācija ārstiem). Tomēr valsts līmenī joprojām tiek ziņots par psihisku traucējumu, tostarp pašnāvniecisku domu un seksuālas disfunkcijas, gadījumiem. Tāpēc Francija uzskatīja, ka ir nepieciešams atkārtoti izvērtēt visus pieejamos datus par pašnāvnieciskām domām un pašnāvību saistībā ar iekšķīgi lietojamām zālēm, kas satur 1 mg finasterīda, un to ietekmi uz šo zāļu ieguvumu un riska attiecību. Francija arī uzskatīja, ka pārskatīšanas jomā jāiekļauj zāles, kas satur 5 mg finasterīda, kā arī dutasterīdu saturošas zāles, ņemot vērā iedarbības mehānismu, kas ir kopīgs 5-ARI klasei.

2024. gada 13. septembrī Francija (ANSM) uzsāka procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, pamatojoties uz farmakovigilances datiem, un lūdza PRAC novērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz finasterīdu un dutasterīdu saturošu zāļu ieguvumu un riska samēru un sniegt ieteikumu par to, vai attiecīgās tirdzniecības atļaujas ir jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc.

PRAC 2025. gada 8. maijā pieņēma ieteikumu, ko pēc tam saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu izskatīja CMDh.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

PRAC izskatīja visus pieejamos datus par pašnāvniecisku domu un uzvedības drošuma apsvērumiem saistībā ar finasterīdu un dutasterīdu saturošu zāļu lietošanu. Tas ietvēra reģistrācijas apliecību īpašnieku rakstveidā iesniegtās atbildes, datus no klīniskajiem pētījumiem, spontāniem ziņojumiem un zinātniskajām publikācijām, neklīniskos datus, kā arī trešo personu iejaukšanos.

Gan finasterīds, gan dutasterīds pieder pie 5-ARI klases. Tādējādi abi inhibē II tipa 5-alfa reduktāzi (5-AR), kas samazina testosterona pārveidošanu par DHT. Pārskatā arī norādīts, ka 5-ARI var ietekmēt neiropsihiatriskās blakusparādības, mainot neuroaktīvos steroīdus un to metabolītus. Tomēr 5-ARI neiropsihiatriskā iedarbība vēl nav pilnībā raksturota.

Neklīniskie dati, kas tika pārskatīti šīs procedūras kontekstā, neļāva izdarīt secinājumus. Pētījumos iegūtie konstatējumi ir nekonsekventi, un, ņemot vērā izmantotās lielās devas (kas ir lielākas nekā ieteicamā maksimālā dienas deva cilvēkiem) un izmantotos lietošanas veidus, kas nav iekšķīgi, šo rezultātu klīniskā nozīme un pārnesamība uz cilvēkiem joprojām ir ierobežota un neskaidra.

Finasterīdu un dutasterīdu saturošu zāļu efektivitāte apstiprinātajās indikācijās tiek uzskatīta par vispāratzītu un šajā procedūrā netika apšaubīta. Efektivitāte iepriekš tika pierādīta vairākos pētījumos, un šīs pārskatīšanas laikā netika konstatēti jauni dati par efektivitāti.

Pamatojoties uz turpmāk minētajiem datiem par drošumu, tika izdarīti secinājumi par katru vielu un ievadīšanas ceļu, kā rezultātā tika veikts katra preparāta vispārējā ieguvumu un riska novērtējums.

Zāles, kas satur 1 mg finasterīda, iekšķīgai lietošanai

Pamatojoties uz drošuma datu pārskatīšanu, klīniskajos pētījumos par iekšķīgai lietošanai paredzētu finasterīdu 1 mg nav ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar pašnāvību.

No 739 gadījumiem, kas identificēti *EudraVigilance* (EV) gan attiecībā uz finasterīdu, gan dutasterīdu, EV analīzē tika identificēti 313 atsevišķi gadījumi, kas saistīti ar iekšķīgi lietojamu finasterīdu (vai nu 1 mg, 5 mg, vai ar stiprumu, kas nav norādīts). 15 no tiem tika novērtēti kā iespējami saistīti, un 14 no šiem gadījumiem tika ziņots par 1 mg finasterīda, tostarp par vienu letālu gadījumu. Labvēlīga zāļu lietošanas pārtraukšana tika konstatēta 11 gadījumos, kas saistīti ar 1 mg finasterīda. Turklāt 298 gadījumi, kas saistīti ar iekšķīgi lietojamu finasterīdu (1 mg, 5 mg vai ar stiprumu, kas nav norādīts), tika novērtēti kā iespējami saistīti, tostarp 248 gadījumi, kuros ziņots par 1 mg finasterīda lietošanu. Šie konstatējumi tiek uzskatīti par tādiem, kas pamato cēloņsakarību starp iekšķīgi lietojamu finasterīdu un pašnāvnieciskām domām. Tāpēc PRAC apstiprināja cēloņsakarību starp iekšķīgi lietojamu finasterīdu un pašnāvnieciskām domām, un tas ir jāatspoguļo kā blakusparādība zāļu informācijā par zālēm, kas satur 1 mg finasterīdu iekšķīgai lietošanai ar biežumu "nav zināms". PRAC norādīja, ka zāļu informācijā par zālēm, kas satur 1 mg finasterīda iekšķīgai lietošanai, jau ir iekļauts brīdinājums par garastāvokļa izmaiņām, tostarp pašnāvnieciskām domām.

Zinātniskajās publikācijās pētījumi liecina par paaugstinātu pašnāvības risku, lietojot 1 mg finasterīda. Tomēr nozīmīgu ierobežojumu dēļ nav iespējams izdarīt galīgus secinājumus.

Attiecībā uz riska faktoriem, kas varētu palielināt pašnāvniecisku domu un uzvedības attīstības risku, zinātniskās literatūras pārskats neļāva izdarīt galīgus secinājumus. Tomēr, pamatojoties uz pieejamajiem zinātniskās literatūras datiem par MAA kopā ar EV analīzes datiem, konstatējumi liecināja, ka dažiem pacientiem, kurus ārstē ar finasterīdu MAA indikācijas gadījumā, seksuāla disfunkcija var veicināt domas par pašnāvību. Rezultātā PRAC secināja, ka šī informācija ir jāatspoguļo šo zāļu informācijā.

PRAC norādīja, ka lielākā daļa pašnāvniecisku domu gadījumu tika ziņots pēc ārstēšanas ar finasterīdu MAA gadījumā, neraugoties uz ievērojami lielāku lietojumu LPH ārstēšanai. Lai palielinātu pacientu informētību, PRAC ieteica ieviest pacienta karti, kas būtu pieejama iepakojuma iekšpusē, lai informētu pacientus par garastāvokļa izmaiņu risku, tostarp pašnāvniecisku domu (kas jau ir atspoguļots zāļu informācijā par zālēm, kas satur 1 mg finasterīda iekšķīgai lietošanai), kā arī par seksuālo disfunkciju, kas var veicināt šīs reakcijas, un sniegt norādījumus par piemērotu rīcību, ja tādas rodas.

PRAC secināja, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kas satur 1 mg finasterīda iekšķīgai lietošanai, joprojām ir labvēlīga, ievērojot iepriekš aprakstītos saskaņotos zāļu informācijas grozījumus un riska mazināšanas pasākumus.

Zāles, kas satur 5 mg finasterīda, iekšķīgai lietošanai

Pamatojoties uz drošuma datu pārskatu, klīniskajos pētījumos par 5 mg finasterīda netika ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar pašnāvību.

EV analīzē 15 atsevišķi gadījumi, kas saistīti ar iekšķīgi lietojamu finasterīdu, tika novērtēti kā iespējami saistīti, tostarp viens gadījums, par kuru ziņots ar 5 mg finasterīda. Viens iespējams gadījums, par kuru ziņots par 5 mg finasterīda lietošanas pārtraukšanu, tika identificēts LPH gadījumā. No 298 gadījumiem, kas saistīti ar iekšķīgi lietojamu finasterīdu (1 mg, 5 mg vai ar stiprumu, kas nav norādīts) un kas novērtēti kā iespējami saistīti, 15 gadījumos tika ziņots par 5 mg finasterīda lietošanu. Šie konstatējumi tiek uzskatīti par tādiem, kas pamato cēloņsakarību starp iekšķīgi lietojamu finasterīdu un pašnāvnieciskām domām. Tāpēc PRAC apstiprināja cēloņsakarību starp iekšķīgi lietojamu finasterīdu un pašnāvnieciskām domām, un tas ir jāatspoguļo kā blakusparādība zāļu informācijā par zālēm, kas satur 5 mg finasterīda iekšķīgai lietošanai ar biežumu “nav zināms”. PRAC norādīja, ka zāļu informācijā par zālēm, kas satur 5 mg finasterīda iekšķīgai lietošanai, jau ir iekļauts brīdinājums par garastāvokļa izmaiņām, tostarp pašnāvnieciskām domām.

Zinātniskajās publikācijās pētījumos saistībā ar LPH ar 5 mg finasterīda netika konstatēts paaugstināts pašnāvības risks, izņemot vienu pētījumu, kurā bija iekļauti finasterīda lietotāji gan attiecībā uz MAA, gan LPH, un tika ziņots par pašnāvības risku pēc kopīgiem rādītājiem. Tomēr ierobežotie pētījuma dati par pašnāvības risku neļāva izdarīt secinājumus par pierādījumu stiprumu. Pamatojoties uz izskatītajiem zinātniskās literatūras datiem, zemāks pašnāvniecisku domu risks, kas novērots pacientiem, kuri lieto finasterīda 5 mg devu, salīdzinājumā ar tiem, kuri lieto finasterīda 1 mg devu, joprojām nav pamatots.

Netika konstatēti īpaši pierādījumi par finasterīda 5 mg devas lietošanu fiksētas devas kombinācijā ar tadalafilu vai tamsulosīnu iekšķīgai lietošanai. Tā kā šīs fiksētās devas kombinācijas ir reģistrētas lietošanai tādai pašai indikācijai kā finasterīda 5 mg mono-komponents, tām jāievēro tādi paši ieteikumi.

PRAC secināja, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kas satur 5 mg finasterīda iekšķīgai lietošanai, joprojām ir labvēlīga, ievērojot iepriekš aprakstītos saskaņotos grozījumus zāļu aprakstā.

Dutasterīdu saturošas zāles iekšķīgai lietošanai

Lai gan klīniskajos pētījumos ar dutasterīdu un dutasterīdu fiksētas devas kombinācijā ar tamsulosīnu tika ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar pašnāvību, ar pašnāvību saistītu blakusparādību nelīdzsvarotība netika konstatēta, salīdzinot ar placebo vai citām salīdzinājuma zāļu grupām.

No 739 gadījumiem, kas tika identificēti EV analīzē gan attiecībā uz finasterīdu, gan dutasterīdu, tika ziņots tikai par vienu gadījumu, lietojot dutasterīdu, un tika novērtēts, ka tas, iespējams, ir saistīts.

Turklāt 12 gadījumi tika novērtēti kā iespējami saistīti ar dutasterīdu, no kuriem viens ietvēra gan dutasterīda, gan finasterīda lietošanu.

Zinātniskajā literatūrā nav atrasti dati, kas liecinātu par paaugstinātu pašnāvības risku saistībā ar dutasterīdu.

Pamatojoties uz procedūras laikā pārskatītajiem datiem, *PRAC* neatklāja pietiekamus pierādījumus, kas liecinātu, ka pašnāvnieciskas domas būtu saistītas ar dutasterīdu saturošām zālēm. Tomēr, pamatojoties uz 5-ARI klases zāļu kopējo darbības mehānismu, *PRAC* vienojās, ka dutasterīdu saturošo zāļu aprakstā piesardzības nolūkā ir jāiekļauj brīdinājums par iespējamu garastāvokļa izmaiņu risku, tostarp nomāktu garastāvokli, depresiju un retāk arī pašnāvnieciskām domām.

Netika iegūti īpaši pierādījumi par dutasterīda lietošanu fiksētas devas kombinācijā ar tamsulosīnu iekšķīgai lietošanai. Tā kā šīs zāles ir reģistrētas tai pašai indikācijai kā dutasterīda monokomponents, tām jāievēro tie paši ieteikumi.

PRAC secināja, ka zāļu, kas satur dutasterīdu iekšķīgai lietošanai, ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ievērojot iepriekš aprakstītos saskaņotos zāļu apraksta grozījumus.

Zāles, kas satur finasterīdu, lietošanai uz ādas

Nav atrasti nekādi būtiski zinātniskās literatūras dati par pašnāvniecisku domu un uzvedības risku, lietojot iekšķīgi lietojamu finasterīdu.

Turklāt, veicot EV analīzi, netika konstatēti varbūtēji vai iespējami gadījumi, kas saistīti ar finasterīdu lokālai lietošanai monoterapijā (t. i., bez finasterīda lietošanas iekšķīgai lietošanai kā līdzdibinātāja), un klīniskajos pētījumos un neklīniskos pētījumos netika ziņots par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar pašnāvību.

Zinātniskās literatūras dati liecināja par mazāku sistēmisko iedarbību salīdzinājumā ar finasterīdu iekšķīgai lietošanai, lai gan tie pilnībā neizslēdz sistēmisku zāļu blakusparādību risku. *PRAC* norādīja, ka zāļu aprakstā par zālēm, kas satur finasterīdu lietošanai uz ādas, jau ir iekļauts brīdinājums par garastāvokļa izmaiņām saistībā ar 1 mg finasterīda iekšķīgai lietošanai, tostarp pašnāvniecisku domu, kā arī par sistēmiskas iedarbības iespējamību ar finasterīdu lokālai lietošanai. Ņemot vērā nepietiekamos pierādījumus, lai apstiprinātu cēloņsakarību starp lokāli lietojamu finasterīdu un pašnāvniecisku domu risku, un zāļu aprakstā esošo brīdinājumu, kas attiecas uz garastāvokļa maiņas risku saistībā ar iekšķīgi lietojama finasterīda lietošanu, *PRAC* piekrita, ka tiek uzskatīts par nepieciešamu neatjaunināt finasterīda zāļu aprakstu lietošanai uz ādas.

PRAC secināja, ka finasterīdu saturošo zāļu, kas paredzētas lietošanai uz ādas, ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga un ka, pamatojoties uz procedūrā izvērtētajiem datiem, nav nepieciešams veikt nekādus grozījumus zāļu aprakstā.

Visas finasterīdu un dutasterīdu saturošās zāles

Tika panākta vienošanās arī par tiešu paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*) kopā ar komunikācijas plānu attiecīgo veselības aprūpes speciālistu informēšanai par jaunajiem pasākumiem pašnāvniecisku domu riska mazināšanai attiecībā uz finasterīdu un dutasterīdu saturošām zālēm.

***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* izskatīja Direktīvas 2001/83/EK 31. pantā paredzēto procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem par finasterīdu un dutasterīdu saturošām zālēm.

- *PRAC* pārskatīja pieejamos datus par pašnāvnieciskām domām un uzvedību, kas saistītas ar finasterīdu un dutasterīdu saturošu zāļu lietošanu. Tas ietvēra tirdzniecības atļauju turētāju rakstveidā iesniegtās atbildes, datus no klīniskajiem pētījumiem, spontāniem ziņojumiem un zinātniskajām publikācijām, neklīniskos datus, kā arī trešo personu iejaukšanos.
- Pamatojoties uz novērtētajiem pašnāvniecisku domu vai pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem, par kuriem ziņots, lietojot iekšķīgi lietojamu finasterīdu, *PRAC* apstiprināja, ka pastāv cēloņsakarība starp iekšķīgi lietojamu finasterīdu un pašnāvnieciskām domām. Tāpēc pašnāvnieciskas domas ir jāatspoguļo kā zāļu blakusparādība visu iekšķīgi lietošanai paredzētu zāļu aprakstā, kas satur 1 mg finasterīda vai 5 mg finasterīda.
- *PRAC* norādīja, ka zāļu aprakstā par visām zālēm, kas satur 1 mg finasterīda vai 5 mg finasterīda un kas paredzētas iekšķīgai lietošanai, jau ir iekļauts brīdinājums par garastāvokļa izmaiņām, tostarp pašnāvību.
- *PRAC* secināja, ka seksuālā disfunkcija (zināma finasterīda blakusparādība) var veicināt domas par pašnāvību dažiem pacientiem, kurus ārstē ar 1 mg finasterīda iekšķīgai lietošanai, un ieteica to atspoguļot šo zāļu aprakstā.
- *PRAC* neidentificēja pietiekamus pierādījumus, kas liecinātu par pašnāvnieciskām domām, ko varētu saistīt ar dutasterīdu saturošām zālēm. Tomēr, pamatojoties uz bieži sastopamo darbības mehānismu zālēm, kas pieder pie 5-alfa reduktāzes inhibitoru grupas, *PRAC* piekrita, ka piesardzības nolūkos dutasterīdu saturošo iekšķīgi lietojamo zāļu aprakstā ir jāatspoguļo brīdinājums par iespējamu garastāvokļa izmaiņu risku, tostarp nomāktu garastāvokli, depresiju un, retāk, pašnāvnieciskām domām.
- *PRAC* norādīja, ka pēc finasterīda lietošanas androgēnētiskās alopejas ārstēšanai tika ziņots par lielāko daļu pašnāvniecisku domu, neraugoties uz šo zāļu ievērojami biežāku lietojumu labdabīgas prostatas hiperplāzijas ārstēšanai. Tādēļ *PRAC* ieteica iepakojumam pievienot pacienta karti zālēm, kas satur 1 mg finasterīda iekšķīgai lietošanai, lai informētu pacientus par garastāvokļa maiņas risku, kā arī par seksuālo disfunkciju, kas var veicināt šīs reakcijas, un sniegtu norādījumus par atbilstošu rīcību šādu reakciju rašanās gadījumā. Šis papildu riska mazināšanas pasākums ir jāatspoguļo riska pārvaldības plānā.
- *PRAC* neidentificēja pietiekamus pierādījumus, kas varētu saistīt pašnāvnieciskas domas ar finasterīdu saturošām zālēm lietošanai uz ādas, lai būtu nepieciešams atjaunināt esošo brīdinājumu par garastāvokļa izmaiņām.

Nemot vērā iepriekš minēto, Komiteja uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība iekšķīgai lietošanai paredzētām zālēm, kas satur 1 mg finasterīda, 5 mg finasterīdu vai dutasterīdu, joprojām ir labvēlīga, ievērojot saskaņotos zāļu apraksta grozījumus un riska mazināšanas pasākumus.

Tādēļ Komiteja iesaka mainīt tirdzniecības atļauju nosacījumus zālēm, kas satur 1 mg finasterīda, 5 mg finasterīda vai dutasterīdu iekšķīgai lietošanai.

Komiteja arī uzskata, ka finasterīdu saturošo zāļu, kas paredzētas lietošanai uz ādas, ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, un iesaka saglabāt reģistrācijas apliecības.

CMDh nostāja

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Vispārīgs secinājums

Līdz ar to *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība iekšķīgai lietošanai paredzētām zālēm, kas satur finasterīdu 1 mg, finasterīdu 5 mg vai dutasterīdu, joprojām ir labvēlīga, ja attiecīgi tiek grozīts zāļu apraksts, riska mazināšanas pasākumi un stāvoklis. Tāpēc *CMDh* iesaka mainīt reģistrācijas apliecību nosacījumus zālēm, kas satur 1 mg finasterīda, 5 mg finasterīda vai dutasterīdu, iekšķīgai lietošanai.

CMD arī uzskata, ka finasterīdu saturošu zāļu, kas paredzētas lietošanai uz ādas, ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, un iesaka saglabāt reģistrācijas apliecības.