

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS
APLIECĪBU AR NOSACĪJUMIEM SAGLABĀŠANAI UN
IZMAIŅĀM ZĀĻU APRAKSTĀ, MARKĒJUMA TEKSTĀ UN
LIETOŠANAS INSTRUKCIJĀ EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS
SKATĪJUMĀ**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

LOKĀLI LIETOJAMU KETOPROFĒNU SATUROŠU PREPARĀTU (skat. I pielikumu) ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS

Ketoprofēns ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis (NPL), kas pieder pie propionisko līdzekļu grupas, kas iegūti no arilkarboksilskābes un kam piemīt pretsāpju un antipirētiska iedarbība.

Ketoprofēnu lieto antipirētisko, pretsāpju un pretiekaisuma īpašību dēļ, jo tas atgriezeniski nomāc enzīmus ciklooksigenāzi-1 un -2 (COX-1 un COX-2), kā rezultātā mazinās iekaisumu veicinošo prostaglandīna prekursoru veidošanās.

Lokāli lietojamās ketoprofēnu saturošās preparātas izmanto plaši, tostarp kā pašārstēšanās līdzekļus, nelielu patoloģiju ārstēšanai. Ketoprofēnu lokālai lietošanai parasti paraksta simptomātiskai nelielu traumu (sastiepumu, zilumu), virspusēja tendinīta, mazo locītavu osteoartrīta, akūtu mugurkaula jostas daļas sāpju un pēcskleroterapijas flebīta ārstēšanai spēcīgas iekaisuma reakcijas gadījumā.

Ketoprofēns ir pieejams šādu lokāli lietojamu zāļu formu veidā: gēls, uz ādas lietojams aerosols, plāksteris, uz ādas lietojamas putas un uz ādas lietojams šķīdums. Pēc lokālas lietošanas ketoprofēns lēnām uzsūcas caur ādu un organismā nozīmīgi neuzkrājas.

Lokāli lietojami ketoprofēnu saturoši preparāti ir reģistrēti visās EEZ dalībvalstīs, izņemot Nīderlandi, ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem un kā ģenēriskie līdzekļi (ES reģistrēto lokāli lietojamo ketoprofēnu saturošo preparātu sarakstu skat. I pielikumā).

2009. gada 9. decembrī Francijas atbildīgā iestāde (*Afssaps*) izdeva steidzamu ziņojumu, ar kuru informēja dalībvalstis, Eiropas Zāļu aģentūru un Eiropas Komisiju saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu par tās lēmumu uz laiku pārtraukt visu lokāli lietojamo ketoprofēnu saturošo preparātu reģistrācijas apliecību darbību Francijā, pamatojoties uz ieguvuma un riska novērtējuma, kas valstī veikts laika posmā no 2001. līdz 2009. gadam, secinājumiem, kas liecina par stabilu fotoalerģijas sastopamību, neraugoties uz visiem valstī īstenotiem riska mazināšanas pasākumiem (RMP), un par jauna faktora rašanos, kas pasliktina ketoprofēna gēlu drošības īpašības (vienlaikus sensitizācija ar oktokrīlēnu, kas ir ķīmiska saules filtrviela, kas pieder pie cinnamāta grupas un ir vairāku kosmētikas un higiēnas līdzekļu sastāvā).

Pirms ieguvumu un riska atkārtotas novērtēšanas Francijā šajā dalībvalstī veica divus farmakovigilances (FV) novērojumus.

CHMP izskatīja lietu saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. panta 2. punktu 2009. gada decembra, 2010. gada janvāra, maija un jūlija plenārsēžu laikā.

Drošība

Ketoprofēnu lokāli plaši lieto visā Eiropā. Zinātniskajā literatūrā kopš 1993. gada ir minēts fotoalerģijas risks. Pirmie gadījumi tika aprakstīti Vidusjūras valstīs, bet vēlāk šādus gadījumus novēroja Eiropas valstīs, kas atrodas vairāk uz ziemeļiem, un citās ne-ES valstīs. Palielinoties lokālas ketoprofēna lietošanas apjomam, palielinās arī ziņojumu skaits par ādas blakusparādībām (*Bagheri et al. 2000*). Lielākā daļa ketoprofēna blakusparādību ir saistītas ar tā fotoalerģiskajām īpašībām. Ādas fotosensitivitātei raksturīgas divu veidu reakcijas: fototoksicitāte un fotoalerģija. Lai gan fototoksicitāte nav saistīta ar imūno atbildes reakciju, fotoalerģija ir saistīta ar to. Uzskata, ka fotoalerģija sastopama retāk, bet precīza tās sastopamība nav zināma.

Kopš reģistrācijas lokāli lietojamu ketoprofēnu saturošu preparātu drošība un jo īpaši ar to lietošanu saistīto risku ādai rūpīgi uzrauga, jo vairākās dalībvalstīs ir radušās nopietnas fotoalerģijas reakcijas. Ar lokāli lietojamu ketoprofēnu veica divus valsts līmeņa novērojumus Francijā:

- farmakovigilances novērojums par ietekmi uz ādu laika posmā no 1993. gada 1. marta līdz 1995. gada 31. augustam;
- pirmā novērojuma pagarinājums laika posmā no 1995. gada 31. augusta līdz 1996. gada 3. augustam;
- farmakovigilances novērojums, kas veikts laika posmā no 1996. gada 1. septembra līdz 2000. gada 31. augustam.

Divu valsts novērojumu rezultātā valstī tika īstenoti vairāki RMP, piemēram, izmaiņas zāļu aprakstā (ZA) un lietošanas instrukcijā (LI), vēstule ārstam, brīdinājumu rāmja izveide un piktoqrammas pievienošana iepakojumam. Tomēr, neraugoties uz šiem plašajiem RMP, aizvien tika saņemti ziņojumi par fotosensitivitātes reakcijām, kuru dēļ Francijā vēlreiz vērtēja preparātu sniegto ieguvumu un risku. Drošības dati, ko zīmola līderis Francijā iesniedza par atkārtotas novērtēšanas periodu (t. i., par laika posmu no 2001. gada 1. janvāra līdz 2009. gada 31. janvārim), ietvēra 371 gadījumu (kas atbilst 467 blakusparādībām). 229 gadījumus uzskatīja par nopietniem. No 467 blakusparādībām 386 pieder pie orgānu sistēmu klasifikācijas grupas "Ādas un zemādas audu bojājumi", un 257 (67 %) no šiem gadījumiem bija nopietni. Fotoalerģija bija biežāk sastopamā ādas blakusparādība, un tā veido 44 % nopietno ādas reakciju. Turklāt drošības dati liecināja, ka fotoalerģisks kontaktdermatīts ketoprofēna lietošanas laikā var rasties pat dūmakainos laika apstākļos. Šī blakusparādība, pat ja tā ir reti sastopama, lielākajā daļā gadījumu bija nopietna, un tās dēļ bija nepieciešama hospitalizācija un darba pārtraukšana.

Turklāt atkārtotas ieguvumu un riska vērtēšanas laikā konstatēja jaunu risku, ko izraisa vienlaikus sensitizācija ar oktokrilēnu. Oktokrilēns ir ķīmiska saules filtrviela, kas pieder pie cinnamāta grupas un ir vairāku kosmētisko un kopšanas līdzekļu, piemēram, šampūna, pēc skūšanās lietojamā losjona, dušas gēlu un vannas putu, ādas krēmu, lūpu krāsu, pretnovecošanās krēmu, dekoratīvās kosmētikas noņemšanas līdzekļu, matu laku, sastāvā, lai aizkavētu sadalīšanos gaismas ietekmē.

Ņemot vērā iesniegtos datus, un –saskaņā ar reģistrācijas apliecības īpašnieku atzinumu – *CHMP* secināja, ka, izmantojot lokāli lietojamās ketoprofēna zāļu formas, ir fotosensitivitātes reakciju un jo īpaši fotoalerģisku reakciju risks.

CHMP ņēma vērā, ka, veicot lokālu terapiju ar ketoprofēnu, fotosensitivitātes gadījumi rodas pēc paša ketoprofēna sadalīšanās gaismas ietekmē, ja tas pakļauts UV starojuma iedarbībai, pat dūmakainos laika apstākļos. Šī blakusparādība sastopama reti un dažos gadījumos var būt nopietna, izraisot hospitalizāciju, darba pārtraukšanu un pastāvīgu imunizāciju fotoalerģijas imunoloģiskā mehānisma dēļ.

Dažas dalībvalstis īstenoja RMP, piemēram, veica izmaiņas zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā (4.3., 4.4., 4.8. apakšpunktā), pievienoja piktoqrammu uz ārējā iepakojuma un tūbiņas, sagatavoja vēstules ārstiem, paziņojumus plašsaziņas līdzekļiem un veica parakstīšanas kārtības izmaiņas. Dažās valstīs pārskatīja šo RMP efektivitāti un secinājumi par šādu pasākumu efektivitāti dažādās dalībvalstīs ir dažādi. Piemēram, Francijā valsts atbildīgā iestāde secināja, ka fotosensitivitātes reakcijas saglabājas gadiem, neraugoties uz valsts līmenī īstenotajiem pasākumiem. No otras puses, citas atbildīgās iestādes atbalsta reģistrācijas apliecības īpašnieka pozīciju, kas norāda, ka veiktie RMP ir veiksmīgi. Tomēr *CHMP* pieņēma zināšanai, ka lielākajā daļā dalībvalstu RMP nav veikti viendabīgi, un tādēļ nav pieejami līdzīgi dati par šādu pasākumu efektivitāti.

Daži reģistrācijas apliecības īpašnieki, sniedzot atbildes uz *CHMP* sarakstā iekļautajiem jautājumiem vai apmeklējot *CHMP* mutiskā skaidrojuma sniegšanas sanāksmes, uzskatīja, ka veiktie RMP Eiropā ir bijuši efektīvi, un viņi vēlētos īstenot vēl kādus pasākumus.

Ņemot vērā novērtētos datus, *CHMP* secināja, ka ir arī ar oktokrilēnu saistītu reakciju risks. Reģistrācijas apliecības īpašnieki uzskata, ka šādas vienlaikus sensitizācijas sastopamība nav zināma un paredzams, ka tā būs tikpat neliela kā publiskajā telpā līdz šim pieejamo ziņojumu skaits (*Foti C., 2008; Bennassar A., 2009*); tādēļ reģistrācijas apliecības īpašnieki neierosināja nekādus pasākumus šo bažu novēršanai. Komiteja neatbalsta reģistrācijas apliecības īpašnieku pozīciju un tādēļ uzskata, ka šīs bažas jānovērš ar RMP, īpaši ieviešot brīdinājumu zāļu aprakstā.

Ņemot vērā iepriekš minētos datus, *CHMP* iesaka RMP un nosacījumus lokāli lietojamiem ketoprofēnu saturošiem preparātiem, lai risinātu drošības problēmas, kas saistītas ar fotosensitivitāti, tostarp ar fotoalerģijas reakcijām, un vienlaikus sensitizācijas risku ar oktokrilēnu.

Tādēļ par šo aspektu *CHMP* uzskata, ka jāīsteno vēl daži visā Eiropā saskaņoti riska mazināšanas pasākumi:

- Rutīnas veida riska mazināšanas pasākumi: ***Izmaiņas zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā***

- a. Zāļu apraksta apakšpunktā "Kontrindikācijas" jāiekļauj šāda informācija:
 - i. Anamnēzē fotosensitivitātes reakcija.
 - ii. Zināmas paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, astmas simptomi, alerģisks rinīts pret ketoprofēnu, fenofibrātu, tiaprofēnskābi, acetilsalicilskābi vai citiem NPL.

- iii. Anamnēzē ādas alerģija pret ketoprofēnu, tiaprofēnskābi, fenofibrātu vai UV starojuma blokatoru vai smaržvielām.
- iv. Saules iedarbība, pat dūmakainos laika apstākļos, tostarp UV starojuma ietekme solārijā, ārstēšanas laikā un divas nedēļas pēc tās pārtraukšanas.
- b. Zāļu apraksta apakšpunktā "brīdinājumi un piesardzība lietošanā" jānorāda šāda informācija:
 - i. Pēc katras preparāta lietošanas reizes kārtīgi jānomazgā rokas.
 - ii. Ja rodas kāda ādas reakcija, tostarp ādas reakcijas pēc lietošanas vienlaikus ar oktokrilēnu saturošiem līdzekļiem, nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana.
 - iii. Lai izvairītos no fotosensitizācijas riska, ārstētos apvidus ieteicams aizsargāt, valkājot apģērbu visā preparāta lietošanas laikā un divas nedēļas pēc tā lietošanas pārtraukšanas.
- c. Zāļu apraksta apakšpunktā "Nevēlamās blakusparādības" jāiekļauj šāda informācija:
 - i. Lokālas ādas reakcijas, piemēram, apsārtums, nieze un dedzināšanas sajūta.
 - ii. Smagākas reakcijas, piemēram, bulloza vai fliktenulāra ekzēma, kas var izplatīties vai ģeneralizēties, tika izraisītas reti.
 - iii. Paaugstinātas jutības reakcijas.
 - iv. Dermatoloģiskas: fotosensitizācija.
- d. Piktogrammas norādīšana uz ārējās kastītes un primārā iepakojuma.
- e. Brīdinājuma norādīšana uz ārējās kastītes un primārā iepakojuma.
 - i. Nepakļaut ārstētos apvidus saules (pat dūmakainos laika apstākļos), tostarp UV starojuma ietekmei solārijā ārstēšanas laikā un divas nedēļas pēc tās pārtraukšanas.
- f. Lietošanas instrukcijā jāveic izmaiņas saskaņā ar iepriekš minētajām izmaiņām zāļu aprakstā (skat. III pielikumu).

- Reģistrācijas apliecības nosacījumi:

- a. Juridiskais statuss: Direktīvas 2001/83/EK 71. panta 1. punktā norādīts, ka preparātiem, kas tiešā vai netiešā veidā varētu izraisīt risku, pat lietojot pareizi, ja tiek lietoti bez medicīniskas uzraudzības, jābūt pieejamiem pret recepti. CHMP uzskata, ka ārstēt drīkst tikai tos pacientus, kuriem tiešām nepieciešama šī terapija, un tādēļ veselības aprūpes speciālistiem pacienti jāinformē par pareizu šo zāļu lietošanu. To var nodrošināt tikai ar parakstīšanas kārtību. Tādēļ CHMP iesaka, ka lokāli lietojamiem ketoprofēnu saturošiem līdzekļiem jābūt pieejamiem pret recepti un tam jābūt norādītam kā reģistrācijas apliecības nosacījumam.
- b. Papildu riska mazināšanas pasākumi:
 - i. Regulāra saziņa (jāatkārto divreiz gadā); vēstule ārstam, kurā sniegta informācija par fotosensitivitātes risku, tostarp par fotoalerģisku reakciju risku, kas jānosūta ārstiem, tostarp dermatologiem, primārās aprūpes ārstiem, reimatologiem, farmaceitiem un fizioterapeitiem.
 - ii. Farmaceitu iesaistīšana: pacientiem izsniedzami izglītojoši materiāli, ja lokāli lietojamās ketoprofēna zāļu formas izsniedz farmaceits.
 - iii. Mērķtiecīga saziņa par fotosensitivitātes reakciju, tostarp fotoalerģisku reakciju risku saistībā ar lokālu ketoprofēna lietošanu (piemēram, zinātnisko biedrību tīmekļa vietnes, veselības aprūpes speciālistu žurnāli).
 - iv. KontROLSaraksts, ko var izmantot zāļu parakstītāji, lai novērtētu sapratni, zināšanas, attieksmi un/vai vēlamās drošības pasākumus saistībā ar risku (piemēram, saules iedarbība, roku mazgāšana u.c.).
 - v. Informācija, kas paredzēta tieši pacientam (regulāri sniegta informācija plašsaziņas līdzekļiem valstu atbildīgo iestāžu tīmekļa vietnēs).

Reģistrācijas apliecības īpašniekiem jāīsteno izglītojoša programma veselības aprūpes speciālistiem, kam jābūt saskaņā ar citiem RMP. Šādas programmas projektu reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedz valstu atbildīgajām iestādēm četras nedēļas pēc Komisijas lēmuma paziņošanas. Programma pilnībā tiks saskaņota ar valstu atbildīgajām iestādēm.

CHMP uzskata, ka iepriekš minēto riska mazināšanas pasākumu, kā arī pēcreģistrācijas drošības pētījuma efektivitātes mērījumi jāiekļauj reģistrācijas apliecību nosacījumos šādā veidā:

- reģistrācijas apliecības īpašniekiem jāiesniedz periodiski atjaunojamie drošības ziņojumi (PADZ) reizi gadā. Šajos PADZ jāiekļauj specifisks pārskats un analīze par fotosensitivitātes reakcijām, tostarp par fotoalerģijas reakcijām. Šīs reakcijas jānorāda apkopotā veidā un par PADZ aptverto laika periodu. Īpaša uzmanība jāpievērš indikācijām, devām, lietošanas sākuma laikam, saules iedarbībai un ārstēšanas ilgumam. Ikgadējais PADZ jāiesniedz valstu atbildīgajām iestādēm novērtēšanai;
- turklāt reģistrācijas apliecības īpašniekiem tiek pieprasīts trīs gadu laikā pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas iesniegt CHMP kumulatīvu analīzi par fotosensitivitātes reakcijām, tostarp par fotoalerģiskām reakcijām kopā ar ziņojumu par RMP, kas īstenojami pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas, efektivitāti;

- reģistrācijas apliecības īpašniekiem jāveic *uzraudzības pētījums par fotokontaktdermatītu, kura dēļ nepieciešama hospitalizācija, Eiropā, īpašu uzmanību pievēršot lokāli lietotam ketoprofēnam un citiem lokāli lietotiem NPL*, lai noskaidrotu smagu fotosensitivitātes reakciju sastopamību saistībā ar lokālu līdzekļu lietošanu, kuras dēļ nepieciešama hospitalizācija, dažādos Eiropas ģeogrāfiskos apvidos, lai novērtētu iespējamās sekas un riska mazināšanas stratēģiju ietekmi. Protokola projekts jāiesniedz CHMP pārskatīšanai līdz 2010. gada 1. decembrim. Pētījuma veikšanas un galīgā ziņojuma sagatavošanas termiņi jāiesniedz saskaņošanai CHMP kopā ar protokola projektu. CHMP regulāri reizi gadā jāsniedz jaunākā informācija par pētījuma norisi;
- saskaņā ar apstiprināto saziņas plānu pēc CHMP atzinuma pieņemšanas jānosūta vēstule ārstiem.

Efektivitāte

Attiecībā uz ketoprofēna efektivitāti reģistrācijas apliecības īpašnieki atsaucās uz publiski pieejamiem datiem (*Patel RK et al 1996, Esparza et al 2007, Moore et al. 1998, Mason et al. 2004*), kas sniedz lokāli lietota ketoprofēna relatīvās efektivitātes vērtējumu salīdzinājumā ar citiem lokāli lietotiem NPL. Pēc šo zinātnisko publikāciju pārskatīšanas CHMP pieņēma zināšanai, ka ketoprofēns ir vienīgais lokāli lietojamais NPL, kas apstiprināts akūtu muguras lejasdaļas sāpju indikācijai. Komiteja uzskata, ka nav pietiekami daudz tiešu datu, kas ļauj izdarīt secinājumus par atsevišķu NPL relatīvo efektivitāti, lietojot tos lokāli izmantojamu preparātu veidā.

Ieguvumi/risks

Ņemot vērā iepriekš minētos datus, CHMP secināja, ka ir fotosensitivitātes, īpaši fotoalerģijas risks, un tādēļ jāīsteno RMP. Apstiprināmo RMP mērķis ir nodrošināt drošu lokālu ketoprofēna lietošanu stingri saskaņā ar ierosināto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju, mazinot fotosensitivitāti un jo īpaši fotoalerģijas reakcijas. Papildu ierobežojumi ietver zāļu izsniegšanu pret recepti, saziņu, izglītojošos materiālus (informācijas sniegšanas pasākumi zāļu parakstītājiem, farmaceitiem, fizioterapeitiem un pacientiem) un vēstuli ārstam. RMP efektivitāti CHMP pārskatīs reizi trīs gados.

Ketoprofēnu lieto sāpju mazināšanai pacientiem nelielu traumatoloģisku (sastiepumi, zilumi) un reimatoloģisku traucējumu, virspusēja tendinīta, mazo locītavu osteoartrīta, akūtu mugurkaula jostas daļas sāpju un pēcskleroterapijas flebīta ārstēšanai intensīvas iekaisuma reakcijas gadījumā. Attiecībā uz iedarbīgumu reģistrācijas apliecības īpašnieki, sniedzot atbildes, uzskatīja, ka pacientiem, kuri lieto lokālās ketoprofēna zāļu formas, tiek nodrošināta pastāvīga nozīmīga pretsāpju un pretiekaisuma klīniska iedarbība.

CHMP secināja, ka saistībā ar ketoprofēna lietošanu ir fotosensitivitātes reakciju, tostarp fotoalerģijas reakciju risks, bet ieguvumi attaisno risku un kopējā ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva.

Kopumā lokāli lietojamo ketoprofēnu saturošu līdzekļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, un lokāli lietojamo ketoprofēnu saturošo preparātu reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, veicot izmaiņas zāļu aprakstā un reģistrācijas apliecību nosacījumos.

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU
AR NOSACĪJUMIEM SAGLABĀŠANAI UN IZMAIŅĀM ZĀĻU APRAKSTOS,
MARĶĒJUMA TEKSTĀ UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJĀ**

Komiteja ņēma vērā divos Francijā veiktos farmakovigilances pētījumos iegūtos datus, Francijā veikto ieguvumu un riska novērtējumu, reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegtās atbildes uz *CHMP* jautājumiem un apspriedes Komitejā,

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu veikto procedūru lokāli lietojamiem ketoprofēnu saturošiem preparātiem;
- Komiteja ņēma vērā visus pieejamos datus, kas iesniegti par ketoprofēnu saturošo preparātu drošību;
- pēc pieejamo datu pārskatīšanas Komiteja secināja, ka normālos lietošanas apstākļos lokāli lietots ketoprofēns ir saistīts ar iespējami nopietnu fotosensitivitātes, tostarp fotoalerģijas reakciju risku;
- *CHMP* arī secināja, ka retos gadījumos sastopama vienlaikus sensitizācija ar oktokrilēnu;
- Komiteja secina, ka nepieciešami turpmāki riska mazināšanas pasākumi ar mērķi ierobežot fotosensitivitātes reakciju, tostarp fotoalerģijas reakciju risku;
- *CHMP* secināja, ka visu lokāli lietojamo ketoprofēnu saturošo preparātu zāļu aprakstos jāiekļauj drošības informācija, lai novērstu iepriekš minētās bažas, un tādēļ ieteica veikt izmaiņas atbilstošos zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktos. Jāīsteno arī papildu riska mazināšanas pasākumi šiem preparātiem;
- ņemot vērā iepriekš minētos konstatējumus, komiteja secināja, ka ketoprofēnu saturošo preparātu ieguvumu un riska attiecība normālos lietošanas apstākļos aizvien ir pozitīva.

CHMP ieteica saglabāt reģistrācijas apliecības visiem atzinuma I pielikumā minētajiem līdzekļiem un veikt izmaiņas atbilstošos zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktos lokāli lietojamām ketoprofēna zāļu formām, kā norādīts atzinuma III pielikumā. Reģistrācijas apliecību nosacījumi ir norādīti šā atzinuma IV pielikumā.