

ПРИЛОЖЕНИЕ II

***НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И
ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВА***

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за Vascace Plus и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Vascace Plus е комбинация от цилазаприл (инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим) и хидрохлоротиазид (тиазиден диуретик). Vascace Plus се използва за лечение на хипертония при пациенти, които не отговарят задоволително на всеки от компонентите, приложен самостоятелно.

Vascace Plus е включен в списъка на лекарствени продукти за хармонизиране на Кратката характеристика на продукта (КХП), поради различаващите се национални решения, взети от държавите-членки, засягащи разрешението за употреба на продукта. СМРP разглежда няколко области на несъответствие в информацията за продукта.

Точка 4.1 - Терапевтични показания

ПРУ предлага за хармонизиран текст следната формулировка: „*Vascace Plus е показан за лечение на хипертония при пациенти, чието кръвно налягане не е добре контролирано с цилазаприл, приложен самостоятелно, или с хидрохлоротиазид, приложен самостоятелно, и които са стабилизирани за отделните съставки, давани в същите пропорции.*“

Това формулиране на терапевтичните показания за Vascace Plus е сходно в много страни на ЕС.

Диуретик като хидрохлоротиазид повишава ефикасността на АСЕ инхибитора, като стимулира ренин-ангиотензиновата система и изтегля хипертоничното състояние към по-зависимо от ренина такова.

За да подкрепи предложеното показание, ПРУ представя 4 плацебо-контролирани клинични изпитвания, спонсорирани от Roche, и проведени при 2084 хипертонични пациенти. От тези пациенти с лека до умерена хипертония (диастолно кръвно налягане в седнало положение 95 – 115 mmHg), 1027 пациенти са лекувани с комбинация от цилазаприл/хидрохлоротиазид, 453 пациенти с цилазаприл и 366 с хидрохлоротиазид самостоятелно, а 238 пациенти са получили плацебо. Над 600 от тези пациенти са получавали комбинацията цилазаприл/хидрохлоротиазид в продължение на 6 и повече месеца, а приблизително 200 от тези пациенти са лекувани с комбинацията за година или повече.

В допълнение към пациентите от тези клинични изпитвания, ефикасността на комбинацията е оценена също и при 1297 пациенти от първоначалното заявление за ново лекарство (NDA) с монотерапия с цилазаприл, които са лекувани с цилазаприл и допълнително с хидрохлоротиазид.

При оценяване ефекта на комбинацията върху понижаване на кръвното налягане, резултатите от тези изпитвания показват, че добавянето на хидрохлоротиазид към цилазаприлов режим увеличава намалението на диастолното кръвно налягане в седнало положение (SDBP).

В едно изпитване (протокол № N2960C) е показано, че пациентите са имали общо намаление на диастолното кръвно налягане в седнало положение с 4,3 mmHg преди добавяне на хидрохлоротиазид и 11,1 mmHg след преди добавяне на хидрохлоротиазид.

В допълнение, при възрастни пациенти с лека до умерена хипертония е проведено дългосрочно, рандомизирано, слъпо, с паралелни групи, мултицентрово проучване. Общо 214 пациенти в старческа възраст (възрастова група 64 – 81 години) са включени в това изпитване. От тези пациенти 108 са лекувани първоначално с цилазаприл, а 106 пациенти са лекувани с хидрохлоротиазид. От тях 68 пациенти отговарят на монотерапия с цилазаприл и 70 пациенти на хидрохлоротиазид. Неотговорилите 76 пациенти са лекувани с комбинирана терапия. Антихипертензивният ефект за комбинираната група е поддържан за продължителността на това дългосрочно изпитване и има сходна големина с тази, наблюдавана след първите седмици на цилазаприл/хидрохлоротиазид комбинирана терапия без развитие на толеранс към

терапията. Големината на антихипертензивния ефект на комбинацията в пиковите стойности (т.е. 15 mmHg) не предизвиква повишена честота на хипотензивните реакции, което би могло да бъде повод за безпокойство при пациентите в старческа възраст.

ПРУ също така представя публикуваните проучвания, които оценяват комбинацията от цилазаприл и хидрохлоротиазид: Pordy *et al* (1995; 1994), Martina *et al* (1994), Yodfat *et al* (1994) и Sanchez (1989).

СНМР отбелязва, че заместването на свободната комбинация от активните вещества, приложени в същата доза, е приемливо показание, на базата на продължителен опит от едновременната употреба. Добавяне към цилазаприл може също да бъде прието, тъй като дозата на хидрохлоротиазид е ниска и подходяща като начална доза при комбинирания терапия на АСЕ инхибиторите на неотговарящи пациенти и има налична информация за ефикасността и безопасността при пациентите, не отговарящи на монотерапията с цилазаприл. СНМР също е на мнение, че добавянето към хидрохлоротиазид и към пациентите, неотговарящи на хидрохлоротиазид, не може да бъде прието, тъй като единствено най-високата доза цилазаприл е налична във фиксираната комбинация и дозата трябва да бъде титрирана с отделните компоненти.

СНМР, на базата на тези съображения, одобрява следния хармонизиран текст за показанието: „*Vascace Plus* е показан за лечението на хипертония при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано с цилазаприл, приложен самостоятелно.“

Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение

Няколко клинични изпитвания показват, че дози от 5 mg цилазаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвикват по-голямо намаление на кръвното налягане от всеки от отделните компоненти при пациенти с лека до умерена хипертония, чието кръвно налягане не може да бъде нормализирано само с цилазаприл.

За да оправдае предложената дозировка (5 mg цилазаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид) ПРУ представя информация от няколко плацебо-контролирани, рандомизирани изпитвания. Въпросните са проведени с пациенти, рандомизирани в една от няколко възможни групи за лечение с дози на цилазаприл от 0,5 mg, 1,0 mg или 2,5 mg, и дози на хидрохлоротиазид от 6,25 mg, 12,5 mg или 25 mg, самостоятелно или в комбинация. Най-ниската доза, която е предизвиква значим ефект, е доза от 2,5/6,25 mg.

Препоръката за еднократна дозировка дневно се основава на откритието, че очевидно субтерапевтичната доза на хидрохлоротиазид в комбинация с цилазаприл води до усилване на антихипертензивния ефект.

Удвояването на началната доза (5,0 mg цилазаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид) води до допълнително увеличение на ефикасността.

Анализът на отделните проучвания предполага, че практически всяка доза цилазаприл, приложена с 25 mg хидрохлоротиазид, има сходни ефекти върху кръвното налягане.

Базирайки се на тази информация, комбинацията от цилазаприл 5 mg с хидрохлоротиазид 12,5 mg, прилагана веднъж дневно, е рационален клиничен избор за пациенти, чието кръвно налягане не се нормализира от монотерапия с цилазаприл.

СНМР приема следния хармонизиран текст за дозировката: „Дозировката на *Vascace Plus* е една таблетка (5,0 mg цилазаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид), приложени веднъж дневно“.

Пациенти с бъбречно увреждане

Текстът на основния информационен лист (CDS) за пациенти с нарушена бъбречна функция се използва в тази точка на КХП в повечето от страните. СНМР приема следното: „*Когато е необходима съпътстваща диуретична терапия при пациенти с тежко бъбречно увреждане, се предпочита бримков диуретик за употреба с цилазаприл пред тиазиден диуретик. Следователно, Vascace Plus не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3)*“.

Пациенти с чернодробна цироза

Дадените препоръки относно дозировката при пациенти с цироза/увредена чернодробна функция варират значително сред държавите-членки. В няколко от страните за тази група пациенти няма информация в точка 4.2. В други страни е даден изменен текст, включващ също и нарушена чернодробна функция или противопоказание за пациенти с чернодробно увреждане.

Патофизиологичната връзка между чернодробното увреждане, сърдечносъдовата дейност и артериалната хипертония е сложна. Лечението е трудно и по-скоро рядко, тъй като пациентите с цироза имат склонност към ниско кръвно налягане. Рядко е необходима комбинирана терапия с антихипертензивни агенти. Необходимо е много внимателно лечение поради терапевтичните свойства на цилазаприл и се добавя кръстосана препратка към точка 4.4.

СНМР приема следното: „Тъй като може да се наблюдава значима хипотония при пациенти с чернодробна цироза, лекувани със стандартни дози ACE инхибитори, е необходимо внимателно титриране на дозата на всеки отделен компонент, ако пациенти с чернодробна цироза изискват лечение с хидрохлоротиазид (вж. точка 4.4).“

Хора в старческа възраст

В КХП на няколко страни се използва еднакъв или леко изменен текст. Тъй като не се предвижда да се започва лечение с фиксираната комбинация, СНМР приема следното: „В клиничните проучвания ефикасността и поносимостта на цилазаприл и хидрохлоротиазид, приложени едновременно, са сходни при млади хипертонични пациенти и такива в старческа възраст, въпреки че фармакокинетичните данни показват, че клирънсът и на двата компонента е намален при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2)“.

Деца

СНМР приема, че употребата на Vascace Plus не се препоръчва при деца.

Точка 4.3 - Противопоказания

ПРУ приема изброените противопоказания в КХП на държавите-членки и обяснява, че:

- противопоказанията понякога са по-скоро относителни, отколкото абсолютни. В някои КХП, относителни противопоказания са обсъждани в точка 4.4 (Специални предупреждения и предпазни мерки), вместо в точка 4.3;
- липсата на данни, касаещи безопасността на определени групи пациенти, е единственото оправдание за вписването на определени противопоказания;
- състояния, при които Vascace Plus по-скоро не е препоръчаното лечение (т.е. хипералдостеронизъм), отколкото да причинява определена вреда, са вписани като „противопоказания“.

Освен това, според препоръката на работната група по лекарствена безопасност (RhVWP), ангиотензин преобразуващите ензимни инхибитори са противопоказани през второто и третото тримесечие на бременността, но не и през първото тримесечие на бременността или при кърмене. СНМР се съгласява да промени текста „Бременност и кърмене (вж. точка 4.6)“ в тази точка на „втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)“.

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съществуват разлики в нивото на детайлите за специалните предупреждения и предпазни мерки при употреба между държавите-членки.

Допълнителна информация е включена в някои държави-членки при предупрежденията по отношение на риска от хипотония, реноваскуларна хипертония/стеноза на бъбречната артерия, бъбречна трансплантация, употребата при съпътстваща сърдечна недостатъчност, анемия, кашлица, етнически групи, първичен алдостеронизъм и допинг.

Където предупрежденията и предпазните мерки засягат цилазаприл, ПРУ предлага текст, сходен на използвания в наскоро хармонизирания Vascace.

За да подкрепи предложената точка 4.4 ПРУ представя прегледи на нежеланите лекарствени реакции на ACE инхибиторите и тиазидните диуретици от наличната научна литература:

- Aronson JK (редактор). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions* 2006.
- Sweetman SC (редактор), *Martindale The Complete Drug Reference* 36. London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (ползван септември-ноември 2009 г.)

Някои КХП включват под заглавието „хипотония“ предупреждения за употребата на анестетици. ПРУ предлага да включи отделно предупреждение, засягащо този проблем, в точка 4.4.

Бъбречна недостатъчност

ПРУ предлага да включи предупреждение, засягащо хипотонията и бъбречната недостатъчност в резултат на комбинираната терапия с цилазаприл и хидрохлоротиазид при пациенти със стеноза на бъбречната артерия.

СНМР иска ПРУ да приведе в съответствие КХП на Vascace Plus с одобрената КХП на Vescace и одобри хармонизирания текст за този подпараграф.

Ангиоедем

ПРУ предлага да опише симптомите/признаците на ангиоедем по-ясно, отколкото в някои настоящи КХП и да използва термина „остър орофарингеален оток и обструкция на въздухоносните пътища“ (според статията на Meyler). Предложеният текст включва общ текст, засягащ спешното лечение на ангиоедем. Не е включен специфичен съвет за лечение, тъй като протоколите за лечение може да варират между отделните страни.

Анафилаксия

Някои КХП включват подробно описание на симптомите на анафилаксия. Текстът за анафилаксия, предложен от ПРУ и одобрен от СНМР, е в съответствие с настоящия основен информационен лист на Vescace Plus и със статиите за ACE инхибиторите в Meyler и Martindale.

Чернодробни нарушения

Предложеният текст за чернодробни нарушения включва цялата информация, предоставена в основния информационен лист и в местните КХП за Vascace Plus, и е в съответствие с използваните формулировки в статиите на Meyler и Martindale. Коментарът, касаещ по-големия риск от хипотония при пациенти с цироза, вече включен в някои КХП, е подкрепен от статията на Meyler. Предложеният от ПРУ текст също включва допълнителен коментар, касаещ употребата на ACE инхибитори при пациенти с чернодробна цироза и асцит, както е предложено от СНМР за хармонизираната КХП на Vascace в ЕС.

Серумни електролити

Електролитните нарушения, включващи хипокалиемия, хипонатриемия и дехидратация, са основно свързани с тиазидите, докато ACE инхибиторите могат да причинят хиперкалиемия. Текстът, предложен от ПРУ, се базира на статиите на Meyler за ACE инхибиторите и тиазидните диуретици, и е в съответствие с основния информационен лист и най-новите КХП за Vascace Plus.

Някои КХП препоръчват нарушенията във водно-електролитния баланс да бъдат коригирани преди началото на лечението. ПРУ обаче не е предложил да включи такова предупреждение, като е на мнение, че това се предполага от предупреждението, че пациентите трябва редовно да наблюдават бъбречната си функция и електролити, което е включено в предложената КХП. СНМР се съгласява с такъв подход.

Подагра

Подагратата е включена като противопоказание в някои КХП за Vascace Plus и е включена към точка 4.4 в повечето от останалите, както и в основния информационен лист. ПРУ предлага да включи отделно предупреждение, засягащо подагратата, в точка 4.4

Добре известно е, че тиазидите като клас лекарства могат да повишат нивата на пикочната киселина (Meyler; Martindale). Прегледът на литературата обаче показва, че ниската доза хидрохлоротиазид (т.е. 12,5 mg/ден) е свързана само с минимално повишение на серумната

пикочна киселина и то до степен, която може да не бъде клинично значима. Освен това, добавянето на АСЕ инхибитор може допълнително да отслаби този ефект. Вземайки това предвид, ПРУ предлага да включи предупреждение, касаещо употребата на тиазиди при пациенти с подагра, но да не включва подаграта като противопоказание.

Порфирия

Настоящият основен информационен лист и някои КХП включват предупреждение относно употребата на тиазиди при пациенти с порфирия, позовавайки се на предупреждение в статията на Martindale. Предупреждението може би се основава на опасения от кръстосана реактивност със сулфонамидни антибиотици, за които се знае, че влошават порфирията. Хидрохлоротиазид понастоящем е вписан като „безопасен“ или „вероятно безопасен“ от няколко институции (т.е. Европейска порфирийна инициатива <http://www.porphyrria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; Лекарствената база данни за остра порфирия <http://www.drugs-porphyrria.com>). Предвид това ПРУ предлага да измени текста, както следва: „*Vascace Plus трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с порфирия*“.

Липидни показатели

Няколко КХП на Vascace Plus включват предупреждение относно ефекта на тиазида върху липидните показатели.

СНМР се съгласява с предложението на ПРУ да включи тази нежелана реакция на тиазидите към точка 4.8, а не под точка 4.4.

СНМР одобрява повечето от предложенията на ПРУ, освен при бременност. ПРУ се съгласява с коментара на СНМР и формулировката, препоръчана от Работната група за фармакологична бдителност, е използвана като хармонизиран текст.

Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Много лекарствени продукти са вписани за Vascace Plus в една или няколко КХП. Броят на продуктите за Vascace Plus е значително по-голям, отколкото за цилазаприл самостоятелно, тъй като са добавени множество молекули, където се е очаквало потенциално взаимодействие с хидрохлоротиазид.

СНМР изисква ПРУ да приравни тази точка с хармонизираната КХП на Vascace, що се отнася до компонентата на АСЕ инхибитора. Относно хидрохлоротиазида, от ПРУ е изискано да включи възможни взаимодействия с дигоксин и да допълни листа с агенти като недеполяризиращи миорелаксанти, калциеви соли и витамин D, антихолинергетици, амантадин, цитостатици, циклоспорин.

Вследствие на запитването от СНМР, ПРУ изменя КХП. Обновен е списъкът с лекарства, които могат да взаимодействат с цилазаприл или с хидрохлоротиазид. Информацията, която е дадена относно възможните взаимодействия и техният резултат, е приета от СНМР.

Точка 4.6 – Бременност и кърмене

ПРУ първоначално предлага КХП и основният информационен лист да включват допълнителна информация относно употребата на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността като противопоказание към АСЕ инхибиторите. Това се основава на резултатите от епидемиологично проучване, което е установило, че излагането на АСЕ инхибитори, ограничено до първия триместър на бременността, е свързано с повишен риск от основни конгенитални малформации, включително малформации на централната нервна система и на бъбреците.

СНМР не се съгласява с позицията на ПРУ. Вследствие на преразглеждане и обсъждане на тератогенния потенциал на АСЕ инхибиторите, Работната група за фармакологична бдителност (PHVWP) заключава, че противопоказанието на АСЕ инхибиторите през първия триместър на

бременността не е оправдано предвид ограничените доказателства, свързани с тератогенен риск.

СНМР заключава, че противопоказанието през първия триместър на бременността трябва да бъде изтрито от продуктова информация за Vascace Plus и продуктова информация трябва да бъде променена, за да включва текста, препоръчан от Работната група за фармакологична бдителност за бременност и кърмене.

Първоначално предложеният текст относно хидрохлоротиазидната компонента на Vascace Plus вече е съгласуван с текста на Работната група за фармакологична бдителност. Поради това, той не е променен.

Предложеният ревизиран текст, касаещ кърменето, е приведен в съответствие с този, одобрен за КХП на Vascace с минимални промени, отразяващи комбинацията на цилазаприл + хидрохлоротиазид. СНМР одобрява хармонизирания текст.

Точка 4.7 - Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Предложеният текст е в съответствие с текста, използван в настоящите местни КХП на Vascace Plus, и е същият като предложения за ревизираната версия на хармонизираната в ЕС КХП на Vascace.

СНМР, вземайки предвид, че на базата на фармакологичното действие на лекарството, съществува правдоподобен ефект то да повлияе върху способността за шофиране, одобрява следното: *„При шофиране и работа с машини, трябва да се има предвид, че понякога могат да се наблюдават замаяност и умора в хода на лечението с Vascace Plus (вж. точки 4.4 и 4.8).“*

Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции

Предложеното резюме на показателите за безопасност е коригирано от ПРУ, като са взети под внимание най-новите насоки и определението за „честота“, използвано в проучванията като подкрепящо доказателство.

ПРУ използва публикуваните мета-анализи на моно- и комбинираната терапия като основа за тази точка.

Оценките на честотата се базират на дела пациенти, съобщаващи за всеки вид нежелана лекарствена реакция по време на клиничните изпитвания на Vascace Plus. За НЛР, вписани в КХП, които не са съобщени в клиничните изпитвания, съответната категория честота е определена, като се използва подходът „просто тройно правило“, препоръчан в насоките на КХП.

Нежеланата лекарствена реакция „главоболие“ е включена в списъка на НЛР, отдавани на цилазаприл, в категория „чести“, в съответствие с изискването на СНМР. Включена е обяснителна бележка в подточка (в) *Описание на избрани нежелани лекарствени реакции*, както следва: *„Главоболието е обичайно съобщавана нежелана реакция, въпреки че честотата на главоболието е по-голяма при пациенти, получаващи плацебо, отколкото при тези, получаващи цилазаприл + хидрохлоротиазид.“*

В допълнение, имената и редът по системо-органните класове () са приведени в съответствие за цилазаприл и хидрохлоротиазид, според базата данни MedDRA.

Нежеланата лекарствена реакция „лупус-подобен синдром“ сега е включена в рубриката на нарушения на имунната система в системо-органния клас и в двете подточки на таблицата на НЛР (т.е. НЛР, отдавани на цилазаприл, и НЛР, отдавани на хидрохлоротиазид).

СНМР одобрява предложението на ПРУ, след като категориите за честота, използвани в КХП на Vascace Plus, са хармонизирани с тези на КХП на Vascace. Според изискването, нежеланата лекарствена реакция „аритмия“, която вече е включена в таблицата на НЛР, отдавани на цилазаприл, е добавена в таблицата на НЛР, отдавани на хидрохлоротиазид.

Точка 4.9 - Предозиране

ПРУ предлага достатъчно кратки указания за лечението на предозиране с комбинацията цилазаприл/хидрохлоротиазид, тъй като твърде подробната информация може да не отразява състоянието на конкретен предозиран пациент.

СНМР признава, че частта за цилазаприл в тази точка е приведена в съответствие с одобрената КХП на Vescase. Информацията за предозиране с хидрохлоротиазид е в съответствие с други одобрени КХП на комбинации от АСЕ-инхибитор и хидрохлоротиазид (рампиприл/хидрохлоротиазид). СНМР одобрява тази точка.

Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства

Предложеният текст за тази точка на хармонизираните данни върху опаковката е идентичен с формулировката в основния информационен лист. Той представя по ясен начин някои важни факти за тези две молекули. Преглеждайки скорошни публикации по този въпрос, не е открита нова информация относно цилазаприл, която да е от значение за лекарите, лекуващи пациентите си с Vascase Plus, и която да трябва да бъде включена в този документ. Параграфът „Клинични проучвания /Проучвания за ефикасността“ е с леко променен текст за по-голяма яснота.

СНМР одобрява хармонизирания текст под тази точка.

Точка 5.2 – Фармакокинетични свойства

Освен допълнителна информация, която е предоставена относно разпределението на цилазаприл и хидрохлоротиазид, текстът, предложен за тази точка на хармонизираните данни върху опаковката, е идентичен на текста в основния информационен лист на ПРУ. Той представя по ясен начин някои важни факти за тези две молекули. Преглеждайки скорошни публикации по този въпрос, не е открита нова информация относно фармакокинетичните свойства на цилазаприл, която да е от значение за лекарите, лекуващи пациентите си с Vascase Plus, и която да трябва да бъде включена в този документ.

Информация относно фармакокинетиката на хидрохлоротиазид при определени популации е добавена към точка 5.2.

СНМР одобрява хармонизирания текст.

Точка 5.3 – Предклинични данни за безопасност

Текстът, предложен от ПРУ, обединява цялата информация, предоставена в отделните КХП в различните страни. Той отразява важната информация от предклиничните данни за безопасност на цилазаприл и хидрохлоротиазид.

СНМР одобрява хармонизирания текст.

***ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА***

Като се има предвид, че

- обхватът на сезирането е хармонизиране на Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката
- Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешението за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в рамките на Комитета

СНМР препоръчва изменението на разрешенията за употреба, за които Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Vascace Plus и свързани с него имена (вж. Приложение I).