

Приложение II

***Научни заключения и основания за положително становище,
представени от Европейската агенция по лекарствата***

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Yvidually и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Настоящото заявление се отнася до Yvidually и свързани с него имена във връзка с показанието за перорална контрацепция. Удълженият режим на дозиране на Yvidually е разработен на базата на намиращия се на пазара комбиниран перорален контрацептив Yaz 24+4 за жени, които искат да отложат менструалното кървене поради прекъсване на приема на лекарството чрез удължаване на цикъла на прием до 120 дни. Всяка филмирана таблетка Yvidually съдържа 3 mg дроспиренон (*drospirenone*) (DRSP) + 20 микрограма етинилестрадиол (*ethinylestradiol*) (EE). Yvidually е предназначен да бъде пуснат в продажба с иновативен таблетен дозатор с функция за напомняне. Съставът на Yvidually е идентичен с този на разрешения за употреба комбиниран перорален контрацептив (КПК) Yaz 24+4.

Заявлението е подадено по член 8, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО – пълно заявление, и оценено съгласно децентрализираната процедура с Нидерландия, действаща като РДЧ (NL/H/2041/001/DC). Тъй като по време на сезирането на CMDh (Координационна група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура – лекарствени продукти за хуманна употреба) не е постигнато съгласие, процедурата е отнесена до CHMP съгласно член 29, параграф 4.

Контрацептивна ефикасност на дозовия режим

Препоръки за дозиране

Със заявения режим се допуска интервал без прием на таблетки по всяко време от ден 25 до 120 от лечебния цикъл – т.е. всяко 4-дневно прекъсване може да започне само ако таблетките са приемани непрекъснато в продължение на 24 дни. След всеки 4-дневен интервал без прием на таблетки започва нов задължителен цикъл на прием от минимум 24 дни.

Препоръката за дозиране се състои от две фази:

1. Задължителна фаза (ден 1 до ден 24):

Когато започва прием на Yvidually таблетките трябва да се вземат в продължение на минимум 24 дни.

2. Гъвкава фаза (ден 25 до ден 120)

По време на дни 25 – 120 таблетките могат да бъдат приемани непрекъснато до максимум 120 дни. В рамките на този период жената може сама да реши дали да има или не 4-дневен интервал без прием на таблетки Това означава, че са възможни три варианта:

- По време на дни 25 – 120 жената може да реши да приема таблетките непрекъснато до максимум 120 дни. Тя не планира поява на менструално кървене поради прекъсване на приема, следователно няма интервал без прием на таблетки.

или:

- По време на дни 25 – 120 жената може да планира 4-дневен интервал без прием на таблетки (предизвикване на менструално кървене поради прекъсване на приема) при 3 последователни дни на кървене.

или:

- По време на дни 25 – 120, жената може да реши да предприеме 4-дневен интервал без прием на таблетки (тя планира менструално кървене поради спиране на приема), в най-удобно за нея време, независимо от кървенето.

Общи правила на дозиране:

- Всеки 4-дневен интервал без прием на таблетки може да започне само ако приемът на таблетки е бил непрекъснат в продължение на 24 дни, т.е. след приключване на задължителната фаза.
- След всеки 4-дневен интервал без прием на таблетки започва нова задължителна фаза, т.е. таблетките трябва да бъдат приемани минимум 24 дни преди да бъде планирано каквото и да било ново прекъсване.

Клинични проучвания

Двете проучвания от фаза III са проведени между 2005 и 2009 г. (проучване A40196 в Европа и Канада и проучване A48294 в САЩ). Двете са представени като основни проучвания по отношение на оценката на Yvidually за ефикасност и безопасност.

Тези проучвания оценяват контрацептивната ефикасност, т.е. броя на непланираните бременности, PI (изчислен като честота на забременяване в популацията, разделено на 100 години експозиция на употребяваните лекарствата) и кумулативна честота на забременяване в YAZ Flex MB групите, както и характеристиката на кръвотечението и параметрите на контрол на цикъла във всички групи с лечение от двете проучвания.

Допълнително е проведено трето проучване (A47505) при жени с умерена до тежка дисменорея, което е представено като подпомагащо клинично изпитване по отношение на информацията относно характеристиката на кръвотечението по време на употребата на режима с разширена доза.

Следните режими на дозиране са изследвани в две основни тираменни клинични проучвания фаза III (проучването A47505 не е оценявано тъй като в това проучване YAZ Flex_{MB} е бил предназначен по-скоро за лечение на дисменорея, отколкото за контрацептивна ефикасност):

- **Режим на контролирано кървене на Yaz Flex (Yaz Flex_{MB});** всеки цикъл се състои от 120 дни на планирано лечение, последвани от 4-дневен интервал без прием на таблетки, за да се предизвика менструално кървене поради спиране на приема. Ако по време на цикъла на лечение настъпят 3 последователни дни на кървене и/или зацапване, се препоръчва 4-дневен период без прием на таблетки (т.е. „контролирано кървене“ =). Такава лечебна група е включена както в проучването на ЕС/Канада, така и в проучването на САЩ и се счита, че е представителна за контрацептивната ефикасност на Yvidually, както и за сравнение на характеристиките на кървене с характеристиките на кървене на YAZ 24+4 и други режими на дозиране;
- **Режим Stop & Go на Yaz ;** всеки цикъл се състои от 120 дни на планирано лечение, последвани от 4-дневен интервал без прием на таблетки, за да се предизвика кървене поради спиране на приема. Независимо от кървенето и/или зацапването жените имат право да планират своето кървене поради спиране на приема (т.е. 4-дневния интервал без таблетки) по всяко време между дните от 25 до 120 от лечебния цикъл. Жените имат също възможността да следват правилата за кървене на Yaz Flex MB. Тази група е включена в проучването на САЩ за сравнение на характеристиките на кървене с характеристиките на кървене при YAZ 24+4 и YAZ Flex_{MB};
- **Режим Yaz Fixed Extended;** 120 дни на непрекъснат прием на таблетките (без каквото и да било прекъсване), последван от 4-дневна почивка без прием на таблетки. Тази група е

включена в проучването на ЕС/Канада за сравнение с характеристиките на кървене спрямо другите лечебни групи;

- **Режим Yaz 24+4 (Yaz);** 24 дни на непрекъснат прием на таблетки, последван от 4-дневен интервал без прием на таблетки (режим, разрешен в Европа), включен и в двете проучвания, за да се сравнят характеристиките на кървене;

С изключение на режима YAZ Fixed Extended минималният лечебен период между интервалите без прием на таблетки (т.е. минимална дължина на цикъла) е 24 дни (за да се поддържа ефикасността на контрацепцията).

Таблица 1 Общ преглед на различните схеми, проучвани в основните изпитвания

Проучване A48294 (3 рамена) на САЩ	Проучване A40196 (3 рамена) на ЕС/КАНАДА
Yaz Flex MB при 1400 жени за 1 година (контрацептивна ефикасност + кървене)	Yaz flex MB при 880 жени за 2 години (контрацептивна ефикасност + кървене)
Yaz Stop & Go при 200 жени за 1 година (кървене)	Yaz fixed extended при 200 жени за 1 година (кървене)
Yaz 24+4 при 200 жени за 1 година (кървене)	Yaz 24+4 при 200 жени за 1 година (кървене)

Контрацептивна ефикасност

Контрацептивната ефикасност е изследвана в рамото с режим YAZ Flex MB в двете основни проучвания. Рамото YAZ Stop & Go (само в проучването на САЩ), рамото YAZ Fixed Extended (в проучването на ЕС/Канада) и рамото YAZ 24+4 (в двете проучвания) са включени в двете проучвания за да се сравнят различни характеристики на кървене. Индексът Pearl (PI), изчислен като честотата на забременяване в изследваната популация, разделено на 100 години експозицията на употребяващите лекарството, е употребен, за да се оцени контрацептивната ефикасност.

- Режим YAZ Flex MB

Контрацептивната ефикасност е демонстрирана за режима YAZ Flex MB в основното проучване A40196 на ЕС/Канада, чрез PI от 0,63 с кореспондираща горна граница 95 % с доверителен интервал 1,24 при жените на възраст между 18 и 35 години и PI според метода на недостатъчността (коригиран PI_A) от 0,59 (горна граница 95 % с доверителен интервал 1,22), както е показано в таблицата по-долу. В това проучване получените PI са в съответствие с тези, получени в оригиналното досие на YAZ 24+4. Тъй като разликата между оценяваната точка и горната граница от 95 % ДИ е по-малка от 1, може да се заключи, че само по себе си проучването на ЕС/Канада е достатъчно обширно по отношение на изискванията за прецизност на оценяваната точка, както е препоръчано в Ръководството на CHMP за клинично изпитване на стероидни контрацептиви при жени (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev. 1), и за това се счита за надеждно.

Високи PI са получени в другото основно проучване A48294, което е проведено в САЩ. Високи PI са наблюдавани също така и за други КПК в проучвания, проведени в САЩ, което вероятно е свързано с проблеми в сътрудничеството.

Следователно Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба счита само проучването на ЕС/Канада, което включва жени в Европа (n=880), за основно за оценка на контрацептивната ефикасност на Yvidually.

- Режим YAZ Stop & Go

Рамото YAZ Stop & Go (само в проучването на САЩ), рамото YAZ Fixed Extended (в проучването на ЕС/Канада) и рамото YAZ 24+4 (в двете проучвания) са включени в двете проучвания за сравняване на различните характеристики на кървене, но нямат сила да оценят контрацептивната ефикасност. Въпреки това по време на първоначалната ЕС-Децентрализирана Процедура (DCP) е изискано пресмятане на PI за рамото Stop & Go, за рамото YAZ Fixed Extended и рамото YAZ 24+4, вж. таблицата по-долу:

Таблица 2 Индекс на Pearl за раменете на лечение YAZ Stop & Go, YAZ Fixed Extended и YAZ 24+4

	YAZ Stop & Go	YAZ Fixed Extended	YAZ 24+4	
	Проучване на САЩ A48294	Проучване на ЕС/Канада A40196	Проучване на ЕС/Канада A40196	Проучване на САЩ A48294
Индекс на Pearl	3,52	0,00	1,07	1,20
95 % CI	1,29 – 7,67	0,00 – 3,47	0,13 – 3,85	0,15 – 4,35

Като се погледнат резултатите от режима YAZ Stop & Go се забелязва, че PI е по-висок (3,52; 95 % ДИ; 1,29 – 7,67 в сравнение с режима YAZ Flex MB в същото проучване (1,67 95 % ДИ; горна граница 2,67). Въпреки това е обсъдено и отбелязано, че високият PI в рамото YAZ Stop & Go на проучването на САЩ A48294 се базира само на 170 женогодини (WY) на употреба, което има като резултат широк 95 % ДИ; 3,52 (95 % ДИ: 1,29 – 7,67). Този висок PI резултат е ненадежден и не е в съответствие с Ръководството на CHMP за клинично изпитване на стероидни контрацептиви при жени (EMA/CPMP/EWP/519/98 Рев. 1), което изисква да бъдат изследвани достатъчен брой цикли, за да се получи желаната прецизност за преценка на контрацептивната ефикасност. Ключовите проучвания следва да бъдат най-малко достатъчно обширни, за да се определи общ PI (брой на забременяванията на 100 женогодини) с такъв двустранен 95-процентов доверителен интервал, че разликата между горната граница на 95-процентовия доверителен интервал и оценката на точката да не надвишава 1. В допълнение броят на пациентите в рамото YAZ Stop & Go е много по-нисък в сравнение с режима Flex MB (200 срещу 1400 пациентки), което затруднява каквото и да било сравнение. Също така, както вече беше посочено по-рано, популацията на САЩ не е счетена за представителна по отношение на популацията на ЕС.

В допълнение, съгласно данните, представени от заявителя, са наблюдавани само малки различия в броя на циклите (т.е. 4-дневни прекъсвания) и средната продължителност на цикъла (брой на дните с непрекъснат прием на таблетки) между YAZ Flex MB варианта и режима YAZ Stop & Go (вж. таблиците по-долу).

Таблица 1: Брой на циклите (пълнен аналитичен набор) – Проучване на САЩ (A48294)

Лечение	Брой на изследваните	Средна стойност	Стандартна девиация	Мин.	Q1	Медиана	Q3	Макс.
YAZ Flex MB	1317	4,2	2,2	1	3,0	4,0	5,0	13
YAZ S&G	222	4,6	2,5	1	3,0	4,0	6,0	14
YAZ 24+	207	10,1	4,4	1	6,0	13,0	13,0	15

Източник: Таблица 129 от CSR A48294 – Таблица 8–19 – Страница 97

Таблица 2: Дължина на цикъла – Проучване на САЩ (A48294) и проучване на ЕС (A40196) – FAS

		YAZ Flex MB A48294	YAZ Flex MB A40196	YAZ Extended A40196	YAZ stop & Go A48294
Дължина на цикъла (дни)	n	4258	2214	368	799
	Средно	73	78,2	121,5	70,4
	SD	40	39,8	27,9	38,7

Не се очаква тези незначителни разлики в средния брой на циклите (4,2 срещу 4,6 прекъсвания/година) и дължината на цикъла (73–78,2 срещу 70,4 дни с непрекъснат прием на таблетки за лечебен цикъл) между YAZ Flex MB и YAZ Stop & Go да доведат до практически значима разлика в контрацептивната ефикасност. Като цяло, причината за прекъсването (поява на кървене или собствен избор на жената) няма да повлияе върху контрацептивната ефикасност дотогава, докато се спазват общите правила на приема, които са редовен, непрекъснат ежедневен прием на таблетки за най-малко 24 дни и интервали без прием на таблетки от не повече от 4 дни между циклите на приема. Още повече, че при интервали без прием на таблетки, значително по-малки от 4 дни, и по-дълги периоди от активно лечение при двата варианта е много вероятно ефикасността да бъде поне толкова добра, колкото установената за YAZ 24+4. При рамото с конвенционален режим YAZ 24+4 броят на 4-дневните интервали без прием на таблетки за една година е 10,1, тъй като интервалите без прием на таблетки са задължителни (т.е. след 24 дни прием на таблетки следва 4 дневно прекъсване (YAZ 24+4)), срещу 4,2 и 4,6 прекъсвания при YAZ Flex MB и YAZ Stop & Go съответно, вж. таблица 1. На базата на по-горното се заключава, че контрацептивната ефикасност е демонстрирана в достатъчна степен при YAZ Flex MB варианта на режима (Pearl Индекс 0,63, горна граница 95 % ДИ 1,24), който се счита за представителен за предложения режим на дозиране на Yvidually по отношение на контрацептивната ефикасност.

- Междинен анализ на Европейското проучване 14701

Допълнителни доказателства за ефикасността на режима YAZ Stop & Go са получени, когато стават достъпни резултатите от междинния анализ на допълнително текущо Европейско многоцентрово рандомизирано отворено проучване 14701, използващо таблетен дозатор с предлагания режим на дозиране на Yvidually. Експозицията е ограничена до 357 женогодини (WY), но изчисленият PI е 0, с горна граница на 95-процентовия доверителен интервал от 1,0, което отговаря на изискванията за точност на Ръководството на CHMP за клинично изпитване

на стероидни контрацептиви при жени (ЕМЕА/СРМР/ЕWР/519/98 Рев. 1). Въпреки че окончателните резултати ще бъдат на разположение едва през 2013 г., този РІ се счита за убедителен по отношение на прецизността.

В заключение Yvidually е разработен за жени, които искат да отложат месечното кървене, което се появява при предлагания на пазара комбиниран перорален контрацептив YAZ 24 +4, чрез удължаване на цикъла на прием до 120 дни. Стига се до заключението, че контрацептивната ефикасност на Yvidually е доказана в достатъчна степен за предложения режим на дозиране на Yvidually, което позволява на жената да реши сама дали да прилага или не 4-дневен интервал без прием на таблетки по време на гъвкавата фаза.

Доказателствата се основават главно на съответните Pearl индекси, получени от проучването на ЕС/Канада, включващо европейска популация, което позволява 4-дневна почивка без прием на таблетки в случай на 3 последователни дни с кървене и/или зацапване (Flex MB режим). Причината за това прекъсване (поява на кървене или собствен избор на жената) няма да повлияе върху контрацептивната ефикасност дотогава, докато се спазват общите правила на приема, които са редовен непрекъснат ежедневен прием на таблетки за най-малко 24 дни и интервали без прием на таблетки от не повече от 4 дни между циклите на приема. Не са наблюдавани значими разлики в броя на циклите и в средната продължителност на цикъла, когато се позволява 4-дневен интервал без прием на таблетки без оглед на кървене и/или зацапване (режим Stop & Go). Освен това, със значително по-малко интервали без прием на таблетки и по-дълги периоди на активно лечение при двата варианта, ефикасността е поне толкова добра, колкото утвърдената за понастоящем разрешения YAZ 24+4. На основание на гореизложеното СМРР се съгласява, че резултатите от режима YAZ Flex MB могат да бъдат екстраполирани и спрямо режим, при който на жените е позволено да планират кървотечението независимо от кървене и/или зацапване. Допълнителни поддържащи доказателства за адекватната контрацептивна ефикасност на Yvidually са получени от междинния анализ на изпитване в ход с Yvidually, когато изчисленият РІ от 0 с горна граница на 95 % доверителен интервал от 1,0, който се счита достатъчен да се направи заключение по отношение на прецизност на Pearl индекса.

Характеристика на кървотечението на дозовия режим

В сравнение с общоприетия режим на дозиране YAZ 24+4 (6 дни/година) броят на дните с кървене между циклите е сравним с режима YAZ Flex MB (5 дни/година), но с по-голяма честота при YAZ Stop & Go (14,8 дни/година).

От друга страна броят на епизодите на кървене поради спиране на приема намалява от 12 пъти/година (YAZ 24+4) на 4,6 и 4,5 пъти/година (YAZ Stop & Go и YAZ Flex MB).

Средната продължителност на кървене поради спиране на приема е по-дълга при режимите с удължен цикъл и средната продължителност на кървенето между циклите е по-голяма в сравнение с YAZ 24+4 (7–8 дни срещу 5 дни).

Освен това общият брой на дни с кървене за година е намален от 66 (YAZ 24+4) на 41–47 дни (YAZ Stop & Go и YAZ Flex MB).

Известно е и е описано в кратката характеристика на продукта на всички КПК, че отлагането на кървенето поради спиране на приема води до по-висок риск от кървене между циклите при повечето жени. Колкото по-дълго е отлагането, толкова по-висок е рискът, което е ясно показано при рамото Fixed Extended, при което не е позволено кървене поради спиране на приема (33 дни на кървене между циклите/година).

Освен това не е доказано, че отбелязаното леко увеличение на дните с кървене между циклите или други проблеми с кървене водят до увеличаване на броя на прекъсванията: 8/888 (0,9 %) в проучването на ЕС/Канада и 12/1406 (0,9 %) в проучването на САЩ.

Следователно наличните данни не показват отрицателно въздействие на известните характеристики на кръвотечението върху поносимостта на жените, избиращи гъвкав режим на дозиране, за да отложат кървенето поради спиране на приема.

В обобщение данните сочат, че при сравнение с YAZ 24+4, броят на епизодите с кървене намалява, така както и общият брой на дните с кървене за период от 1 година, което е целта на този продукт. Отлагането на кървенето води до по-висок риск от кървене между циклите при повечето жени, както вече е известно от утвърдените КОК, но наличните данни не показват, че отбелязаните характеристики на кървене на Yvidually имат отрицателно въздействие върху поносимостта на жените.

В допълнителното европейско проучване 14701 се проучва характеристиката на кървене на режима, приложен, за да се включи употребата на таблетен дозатор. Въпреки това са представени само предварителни данни за характеристики на кървене и няма налични анализи в това отношение.

Таблетен дозатор

Дозаторът, който е разработен да бъде неразделна част от Yvidually, с цел доставяне на таблетки в съответствие с предложената схема на дозиране, не е бил използван в основните проучвания. Извършен е само тест за ползваемост, който се изисква съгласно Директивата за медицинските изделия 93/42, което се счита за приемливо, тъй като медицинско изделие, което е предназначено за прилагане на лекарствен продукт, се регламентира от Директива 93/42, без да се засягат разпоредбите на Директива 2001/83 по отношение на лекарствения продукт.

Заявителят също така предоставя междинни резултати от допълнителното проучване 14701 с Yvidually и таблетния дозатор. В това проучване са сравнени две версии на дозатор – със или без звукова аларма. Понастоящем са налице само ограничени данни от междинни анализи. Повечето жени оценяват дозатора като лесен за използване и нямат никакви трудности в разбирането на Картата за бързи справки, Ръководството за употреба и Ръководството за Символни обозначения. Няма сигнали, че спазването е по-малко от това, което се съобщава в началните клинични проучвания, при които за придържане към дозовия режим се използва хартия + молив. CHMP изисква от заявителя да представи окончателните резултати от проучването 14701, за да се потвърди, че използването на дозатора влияе положително на съдействието с Yvidually.

В обобщение използването на дозатора се счита за приемливо и потвърдено от междинни данни на допълнително проучване на дозатора.

Общо заключение

Yvidually е разработен за жени, които желаят да отложат менструалното кървене поради прекъсване на приема на лекарството, появяващо се с предлагания на пазара комбиниран перорален контрацептив YAZ 24+4, чрез удължаване на цикъла на прием до 120 дни.

Стига се до заключението, че контрацептивната ефикасност на Yvidually е доказана в достатъчна степен за предложения режим на дозиране на Yvidually, което позволява на жената да реши сама да използва или не 4-дневен интервал без таблетки по време на гъвкавата фаза. Доказателствата се основават първоначално на Pearl индексите, получени при проучването на ЕС/Канада, което позволява 4-дневен интервал без таблетки в случай на 3 последователни дни на кървене и/или зацапване (Flex MB режим). Причината за това прекъсване (поява на кървене или собствен избор на жената) няма да повлияе върху контрацептивната ефикасност дотогава, докато се спазват общите правила на приема, които са редовен непрекъснат ежедневен прием на таблетки за най-малко 24 дни и интервали без

прием на таблетки от не повече от 4 дни между циклите на приема. Не са наблюдавани значими разлики в броя на циклите и в средната продължителност на цикъла, когато се позволява 4-дневен интервал без прием на таблетки без оглед на кървене и/или зацапване (режим Stop & Go). Освен това със значително по-малко интервали без прием на таблетки и по-дълги периоди на активно лечение при двата варианта, ефикасността е поне толкова добра, колкото утвърдената за разрешения понастоящем YAZ 24+4. Въз основа на гореизложеното CHMP се съгласява, че резултатите от режима YAZ Flex MB могат да бъдат екстраполирани и спрямо предложения режим на дозиране на Yvidually.

Допълнителни подкрепящи доказателства за адекватната контрацептивна ефикасност на Yvidually са получени от междинния анализ на текущо изпитване с Yvidually, при което изчисленият PI в 0, с горна граница на 95-процентовия доверителен интервал от 1,0, което се счита за достатъчно, за да се направи заключение по отношение на прецизността на Pearl индекса.

Данните адекватно сочат, че при сравнение с YAZ 24+4 (конвенционален режим) броят на епизодите с кървене поради спиране на приема намалява, така както и общият брой на дните с кървене за период от 1 година, което е целта на този продукт. Както се очаква при удължен режим дозиране, наблюдавани са различни характеристики на кървене, но наличните данни не показват, че отбелязаните характеристики на кървене на Yvidually имат отрицателно въздействие върху поносимостта на жените.

Междинен анализ на допълнителното проучване 14701 с Yvidually и таблетния дозатор сочи, че жените оценяват дозатора като лесен за използване и няма сигнали, че неблагоприятно повлиява правилното ползване. Заявителят трябва да представи пред националните компетентни органи крайните резултати от проучване 14701 до 28 Февруари 2013 г.

Основания за положително становище

Като се има предвид, че

- Комитетът взема предвид нотификацията на процедурата по сезиране, повдигната от Франция по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО на Съвета.
- Комитетът преразглежда всички налични данни, предоставени от заявителя, за справяне с потенциалния сериозен риск за общественото здраве, по-специално контрацептивната ефикасност на предложения удължен режим на дозиране.
- Комитетът счита, че общата ефикасност е доказана в достатъчна степен от представените данни, по-специално проучването на ЕС/Канада. Комитетът счита за благоприятно съотношението полза/риск на Yvidually и свързани с него имена при приложеното показание и удължения режим на дозиране.

CHMP препоръчва издаване на разрешението за употреба, предмет на препоръчителните условия по отношение на безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт, както е посочено в приложение IV. Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката остават съгласно окончателните версии, постигнати по време на процедурата на Координационната група, както е посочено в приложение III за Yvidually и свързани с него имена (вж. Приложение I).