

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТ/ИЩА НА
ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ/ТЕ ПРОДУКТ/И, ЗАЯВИТЕЛ/И, ПРИТЕЖАТЕЛ/И
НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Австрия		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Австрия		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Австрия		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Австрия		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Австрия		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Белгия	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 40 microgram, aërosol, oplossing	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Белгия	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 80 microgram, aërosol, oplossing	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Белгия	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 160 microgram, aërosol, oplossing	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
България		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
България		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
България		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Кипър		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 micrograms Inhaler	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Кипър		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 micrograms Inhaler	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Кипър		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 micrograms Inhaler	160 µg	разтвор под налягане за инхалация	Инхалаторно приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Чешка република	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Чешка република	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Дания	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Дания	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Дания	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Естония	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Естония	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Естония	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Финландия	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Финландия	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Финландия	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Франция		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Франция		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Франция		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Германия	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Германия	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Германия	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Гърция	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 80 mcg/Dose	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Гърция	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 160 mcg/Dose	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Гърция	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 80 mcg/Dose	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Гърция	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 160 mcg/Dose	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Гърция	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 80 mcg/Dose	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Гърция	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 160 mcg/Dose	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Унгария	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Унгария	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Унгария	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Исландия	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 innúdalyf	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Исландия	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 innúdalyf	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Исландия	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 innúdalyf	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Ирландия	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation solution	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Ирландия	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation solution	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Ирландия	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation solution	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Италия		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Италия		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Италия		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Латвия	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 inhalators	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Латвия	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 inhalators	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Латвия	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 inhalators	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Литва	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Литва	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Литва	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Люксембург	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B-1080 Brussels		Alvesco 40 Aérosol doseur	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Люксембург	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B-1080 Brussels		Alvesco 80 Aérosol doseur	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Люксембург	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B-1080 Brussels		Alvesco 160 Aérosol doseur	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Малта		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Малта		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Малта		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Холандия	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalator	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Холандия	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalator	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Холандия	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalator	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Норвегия	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Норвегия	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Норвегия	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Полша	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 40	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Полша	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 80	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Полша	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Португалия		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inalador	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Португалия		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inalador	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Португалия		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inalador	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Румъния	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Румъния	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Румъния	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Словашка република	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalátor	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Словашка република	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalátor	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Словашка република	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalátor	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Словения	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Словения	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Словения	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Испания		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 mcg solución para inhalación en envase a presión	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Испания		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 mcg solución para inhalación en envase a presión	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Испания		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 mcg solución para inhalación en envase a presión	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Швеция	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg/dose	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Швеция	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg/dose	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Швеция	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg/dose	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Великобритания (Обединеното кралство)	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Великобритания (Обединеното кралство)	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение
Великобритания (Обединеното кралство)	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	инхалация под налягане, разтвор	Инхалаторно приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ
ОТ ЕМЕА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА ALVESCO И СРОДНИ ИМЕНА (вж. приложение I)

Ciclesonide е глюкокортикоид, използван за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища. Alvesco 40 Inhaler, 80 Inhaler и 160 Inhaler са продукти, съдържащи циклесонид, предлаган в многодозов инхалатор под налягане, съдържащ етанолов хидрофлуороалкан-134А като пропелент. Инхалаторът представлява алуминиев флакон, съдържащ 120 дози съответно от 40 µg, 80 µg или 160 µg ex actuator, съответстващи на 50, 100, или 200 µg на впръскване ex valve. Този продукт е представен по член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО.

По време на процедурата за взаимно признаване, регулаторните органи на Франция са на мнение, че продуктът повишава потенциалния сериозен риск за общественото здраве по отношение на безопасността и ефикасността.

Поставени са следните въпроси, касаещи това приложение.

1. Анализът на съотношението полза/риск при употребата на по-високи дози циклесонид за лечението на тежка астма, тъй като подкрепящите данни, тълкувани в съответствие с насоките на СНМР, не допускат одобрение на редовни ежедневни дози, надвишаващи 160 микрограма при лекуваните популации.

СНМР се позовава на Ръководство за клинично изпитване на медицински продукти при лечението на астма CPMP/EWP/2922/01, и е на мнение, че притежателят на разрешението за употреба не е обосновал адекватно включването на 320µg/ден и 640µg/ден циклесонид. В данните, представени в отговор, само се потвърждава фактът, че няма ефективни данни за дозовия диапазон, сравняващи 160, 320 и 640µg/ден. В допълнение, нито едно проучване, представено от притежателя на разрешението за употреба, не показва значително подобрене във FEV1 при доза над 160µg/ден при астма.

2. Научната обосновка за различieto в мненията по отношение на предложената формулировка за изменение на КХП Тип II за дозовата ефективност на циклесонид за намаляване честотата на обострянията при тежка астма, както е предложено в точки 4.2 и 5.1 от RMS на 19 октомври 2007 г. след заседанието на координационната група за взаимно признаване и децентрализирани процедури (лекарствени продукти за хуманна употреба) (CMDh).

СНМР взема под внимание отговора на притежателя на разрешението за употреба да подкрепи допълнителните промени в точка 4.2 на Кратката характеристика на продукта. Проучване MI-129 не дефинира адекватна първостепенна крайна точка в съгласие с последните Указания при астма. СНМР има опасения, че притежателите на разрешението за употреба продължават да разчитат на резултатите от проучването MI-140 и признатите му недостатъци: кратък 3-месечен период на проучване вместо минималния 6-месечен; липса на направление на 320µg/ден; и спорната стойност на подобрието при тежки обостряния при по-високата 640 доза без по-нататъшно подобряване на белодробната функция. В допълнение, СНМР има опасения от въвеждането на идеята за преминаване от средни към високи дози на инхалационни кортикостероиди. Alvesco, тъй като това не присъства в оригиналното представяне. В заключение на оценката, СНМР счита, че предложената формулировка за точка 4.2 в края на работата на CMDh ще продължи да бъде актуална със следното изменение:

Препоръчителната доза Alvesco е 160 микрограма веднъж дневно, което води до контрол на астмата при по-голямата част от пациентите. При тежки случаи на астма, обаче, 12 седмично

проучване показва, че доза от 640µg/ден (дават се 320µg/ден два пъти дневно) показва понижаване на честотата на обострянията, но без подобрене на белодробната функция (вж. точка 5.1).

В допълнение притежателят на разрешението за употреба се съгласява да измени текста за точка 5.1 с цел включване на повече подробности относно проучване M1 140, за да се покаже, че има статистически значима разлика между дозите от 160 микрограма дневно и 640 микрограма дневно по отношение на настъпването на събитие на обостряне след първия ден на проучването.

Предложеният в края на работата на CMDh вариант на текст за листовката е също изменен, за да бъде в съответствие с измененията в Кратката характеристика на продукта. Измененията в Кратката характеристика на продукта включват бележка за увеличаване на дозата на Alvesco до 640 микрограма дневно, приеман по 320 микрограма два пъти дневно, за кратък период при пациенти с влошени симптоми на астмата. Тази бележка обаче се отнася също така до липсата на информация, потвърждаваща, че този подход има допълнителни терапевтични ефекти след 3 месеца с най-високата налична доза.

3. Притежателят на разрешение за употреба трябва да обясни различните приложими научни подходи за провеждане на добре проектирано проучване, сравняващо 160 µg, 320 µg и 640 µg, за изясняване на съотношението ефикасност/безопасност на 160 µg в сравнение с 320 µg и 640 µg при тежки случаи на астма. Такова проучване трябва да се придържа към насоките за провеждане на клинични изпитания на медицински продукти при лечение на астма CPMP/EWP/2922/01.

CHMP е на мнение, че притежателят на разрешението за употреба при отговора установява подходяща целева популация. Тези пациенти са отчасти контролирани според последните указания на Глобалната инициатива за астма (Global Initiative for Asthma, GINA). Периодът на лечение и основната крайна точка изглеждат адекватни за измерване на потенциалната полза от по-високи дози циклесонид. Проучване със способност да покаже статистически значима разлика между всички дози се счита за най-адекватно от статистическа и клинична гледна точка. Предложеното изпитване (наречено сценарий В) трябва да произведе цялата необходима на заявителя информация, за да представи изменение на точка 4.2 от Кратката характеристика на продукта, което би включвало препоръка за използване на по-високи дози циклесонид, както е предложено от притежателя на разрешението за употреба.

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКАТА

Като се има предвид, че:

- Предложената формулировка на точка 4.2 от Кратката характеристика на продукта в края на процедурата на CMDh е коригирана, така че да отрази, че при тежки случаи на астма 12-седмично проучване показва, че доза от 640µg/ден (дадена 320µg/ден два пъти дневно) е показала понижаване на честотата на обострянията, но без подобрене на белодробната функция.
- В края на процедурата на CMDh предложеният вариант на текст за точка 5.1 от Кратката характеристика на продукта е изменен с цел включване на повече подробности относно проучване M1 140.
- В края на процедурата на CMDh са съответно изменени предложените варианти на текст за точка 3, 4 и 5 от Кратката характеристика на продукта.

- Притежателят на разрешението за употреба предлага подходящо проучване, което би разрешило спорния въпрос за дългосрочната употреба на 320 µg и 640 µg дневно.

СНМР препоръчва издаване на разрешение(я) за Alvesco и сродни имена, с измененията на съответните части от Информацията за продукта и при изпълнение на поетите задължения. Преработената Кратка характеристика на продукта и листовката са представени в Приложение III на становището за Alvesco и сродни имена (вж. Приложение I). Условиата за разрешение(я) за употреба са изложени в Приложение IV.

Изисква се заявителят/притежателят на разрешение за употреба да се ангажира да получи научен съвет във връзка с проучването на подходящ дизайн на проучване и да извърши такова проучване(я), за да осигури допълнителна информация за употребата на по-високи дози Alvesco за контрол на тежка астма.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ИЗМЕНЕНИЯ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

**ИЗМЕНЕНИЯ, КОИТО ТРЯБВА ДА БЪДАТ ВКЛЮЧЕНИ В СЪОТВЕТНИТЕ ТОЧКИ НА
КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Валидната Кратка характеристика на продукта е окончателният текст, постигнат по време на процедурата на Координационната група със следното предложение за изменение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен само за инхалаторно приложение.

Препоръки за дозиране при възрастни и юноши:

Препоръчаната доза Alvesco е 160 микрограма веднъж дневно, което води до контрол на астмата при повечето от пациентите. Въпреки това едно 12-седмично проучване при лица с тежка астма е показало, че доза 640 микрограма/ден (прилагана два пъти дневно по 320 микрограма) води до намаляване на честотата на обострянията, но без подобрение на белодробна функция (вж. точка 5.1).

5.1 Фармакодинамични свойства

Циклезонид проявява нисък афинитет за свързване към глюкокортикоидните рецептори. След перорално инхалиране, циклезонид претърпява ензимно превръщане в белите дробове до неговия основен метаболит (C21-десметилпропионил-циклезонид), който има силен противовъзпалителен ефект и по тази причина се приема, че е активният метаболит.

При четири клинични проучвания е доказано, че циклезонид намалява реактивността на дихателните пътища към аденозин монофосфат при хиперреактивни пациенти с максимален ефект наблюдаван при доза 640 микрограма. При друго проучване предварителното лечение с циклезонид в продължение на 7 дена значимо отслабва реакциите от ранната и късната фаза след провокация с инхалаторен алерген. Също така е установено, че лечението с инхалаторен циклезонид намалява повишението на броя на възпалителните клетки (общ брой на еозинофилите) и медиаторите на възпалението в индуцирана хращка.

Едно контролирано проучване сравнява 24-часовите плазмени нива на кортизол AUC при 26 възрастни пациента с астма след 7-дневно лечение. В сравнение с плацебо, лечението с циклезонид 320, 640 и 1 280 микрограма/ден не е предизвикало статистически значимо намаляване на средните стойности на плазмения кортизол за 24 часа ($AUC_{(0-24)}/24$ часа), нито е наблюдаван доза-зависим ефект.

При едно клинично проучване, обхващащо 164 възрастни пациенти с астма от мъжки и женски пол, циклезонид е бил прилаган в дози от 320 микрограма или 640 микрограма/ден в продължение на 12 седмици. След стимулация с 1 и 250 микрограма козинтропин не са наблюдавани значими промени в плазмените нива на кортизола в сравнение с плацебо.

Двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания с продължителност 12 седмици при възрастни и юноши са показали, че лечението с циклезонид води до подобряване на белодробната функция, измерено чрез FEV_1 и върховия експираторен дебит, подобряване на контрола на астмата и намалена необходимост от инхалаторни бета-2-агонисти.

При едно 12-седмично проучване, обхващащо 680 лица с тежка форма на астма, които преди това са били лекувани с 500 – 1 000 микрограма флутиказон-пропионат/ден или с еквивалентно лечение, 87,3 % и 93,3 % от пациентите са нямали обостряния по време на лечение с циклезонид в дози съответно 160 или 640 микрограма. В края на 12-седмичния период на проучването резултатите са показали статистически значима разлика между дозите 160 микрограма и 640 микрограма/ден циклезонид по отношение на появата на обостряне след първия ден на проучването:

43 пациенти/339 (=12,7%) в групата с доза 160 микрограма дневно и 23 пациенти/341 (6,7%) в групата с доза 640 микрограма дневно (коефициент на риск = 0,526; $p=0,0134$). И при двете дози, циклезонид е довел след 12 седмици до сравними стойности на FEV1. Свързани с лечението нежелани събития са наблюдавани при 3,8 % и 5 % от пациентите, лекувани съответно със 160 или 640 микрограма/ден циклезонид. Не е провеждано проучване за сравняване на дозите 160 микрограма, 320 микрограма и 640 микрограма дневно при пациенти с тежка форма на астма.

**ИЗМЕНЕНИЯ, КОИТО ТРЯБВА ДА БЪДАТ ВКЛЮЧЕНИ В СЪОТВЕТНИТЕ ТОЧКИ НА
ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

Валидните означения върху опаковка са окончателният текст, постигнат по време на процедурата на Координационната група.

**ИЗМЕНЕНИЯ, КОИТО ТРЯБВА ДА БЪДАТ ВКЛЮЧЕНИ В СЪОТВЕТНИТЕ ТОЧКИ НА
ЛИСТОВКАТА**

Валидната Листовка е окончателният текст, постигнат по време на процедурата на Координационната група със следното предложение за изменение:

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Alvesco 40, 80 и 160 микрограма инхалация под налягане за, разтвор Циклезонид (Ciclesonide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка информацията е подредена в следния ред:

1. Какво представлява Alvesco и за какво се използва
2. Преди да приемате Alvesco (Тази точка съдържа важна информация относно Вашата безопасност)
3. Как да приемате Alvesco
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Alvesco
6. Допълнителна информация

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ALVESCO

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Ако сте започнали току-що да приемате това лекарство вместо или заедно с таблетки кортикостероид, вижте точка 2 Пациенти, които вече приемат кортикостероид като таблетки.

Какво количество Alvesco трябва да се приема всеки ден?

Вашият лекар трябва да Ви е казал какво количество от лекарството трябва да приемате всеки ден. Това ще зависи от вашите индивидуални нужди.

- Препоръчаната доза Alvesco е 160 микрограма веднъж дневно, което при повечето пациенти осигурява контрол на астмата.
- При някои пациенти намалена доза от 80 микрограма веднъж дневно може да е достатъчна за поддържане на ефективен контрол на астмата.
- При пациенти, които имат тежко влошаване на астматичните симптоми, може да се наложи увеличаване на дозата на Alvesco за кратък период от време. Дозата може да бъде увеличена до 640 микрограма на ден, доставени като 320 микрограма два пъти дневно, но няма данни, потвърждаващи наличието на допълнителен терапевтичен ефект след 3 месеца прилагане на тези по-високи дози.

Ако е необходимо, Вашият лекар може също да Ви предпише и таблетки кортикостероид и/или антибиотик (в случай на инфекция).

- Вашият лекар ще коригира дозата Ви до минималната, необходима за контрол на астмата.
- Трябва да започнете да усещате подобрение на симптомите (хрипове, стягане в гърдите и кашлица) в рамките на 24 часа.

Кога трябва да използвам моя инхалатор Alvesco?

При повечето случаи или сутрин, или вечер – като едно или две впръсквания веднъж дневно. Следвайте много внимателно инструкциите на Вашия лекар. Важно е да приемате Alvesco всеки ден, дори когато се чувствате по-добре.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Alvesco може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Обикновено нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при употребата на Alvesco, са леки. В повечето случаи можете да продължите лечението. Нежелани лекарствени реакции, които може да получите, са:

Много редки нежелани реакции (при по-малко от 1 на 10 000 лекувани пациенти):

Реакции на свръхчувствителност от бърз или забавен тип като оток на устните, езика и гърлото (ангиоедема). Пациентите, които получат тези симптоми, трябва да спрат да използват лекарството и незабавно да потърсят медицинска помощ.

Нечести нежелани реакции (при по-малко от 1 на 100 лекувани пациенти):

- дрезгавост, кашлица след инхалиране, засилване на хриповете след инхалиране
- лош вкус, парене, възпаление, раздразване, сухота в устата или гърлото
- кожен обрив и/или екзема, която води до зачервяване и сърбеж.

Alvesco може да засегне нормалната продукция на кортикостероиди в тялото Ви. Това обикновено се наблюдава при пациенти, приемащи високи дози в продължение на дълго време. Тези редки нежелани реакции могат да включват:

- намалена скорост на растежа при юноши
- изтъняване на костите
- помътняване на лещите на очите (катаракта), водещо до замъглено зрение
- загуба на зрение поради неестествено високо налягане в окото (глаукома)
- лунообразно лице, наддаване на тегло в горната част на тялото и изтъняване на ръцете и краката (Кушингоидни белези или синдром на Кушинг).

Ръстът на юношите, които приемат лечение в продължение на дълго време, трябва да се проверява редовно от лекаря им. Ако скоростта на растежа е забавена, Вашият лекар ще коригира лечението Ви, ако е възможно, с най-ниската доза, при която се поддържа ефективен контрол на астмата.

Таблетките кортикостероид могат да доведат до повече нежелани реакции в сравнение с кортикостероидните инхалатори като Alvesco. Ако сте приемали стероидни таблетки преди или по време на употребата на Alvesco, рискът за нежелани реакции от таблетките може да се запази за известно време. Периодичният контрол от страна на Вашия лекар ще гарантира, че приемате правилната за Вас доза Alvesco. Периодичният контрол също така ще разкрие рано евентуални нежелани реакции и ще намалят шанса те да се влошат.

Моля запомнете:

Очакваните ползи от Вашето лекарство обикновено са по-големи от рисковете за поява на някоя нежелана лекарствена реакция.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА ALVESCO

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Опаковката съдържа течност под налягане. Да не се съхранява над 50°C.

Опаковката не трябва да бъде пробивана, чупена или изгаряна, дори ако изглежда празна.

Подобно на повечето лекарства за инхалиране в опаковки под налягане, терапевтичният ефект на този лекарствен продукт може да намалее, ако опаковката е студена. Въпреки това Alvesco отделя една и съща доза в интервала от минус 10°C до плюс 40°C.

Не използвайте Вашия инхалатор след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Ако Вашият лекар реши да преустанови лечението или ако инхалаторът е празен, върнете инхалатора на Вашия фармацевт за безопасно изхвърляне. Това е важно, тъй като е възможно следи от лекарството да останат в контейнера, дори ако той Ви изглежда празен.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО(А) ЗА УПОТРЕБА

**УСЛОВИЯ, СЧИТАНИ ЗА СЪЩЕСТВЕНИ ЗА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА
УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ, ВКЛЮЧИТЕЛНО ФАРМАКОЛОГИЧНА
БДИТЕЛНОСТ**

Националните компетентни органи, координирани от референтната държава-членка, трябва да гарантират, че притежателят на разрешение за употреба е изпълнил следните условия:

- Заявителят/притежателят на разрешение за употреба трябва да се ангажира да получи научен съвет във връзка с проучването на подходящ дизайн на проучване и да извърши такова проучване(я), за да осигури допълнителна информация за употребата на по-високи дози Alvesco за контрол на тежка астма.