

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO(LÉČIVÝCH) PŘÍPRAVKU(Ů), LÉKOVÁ(É) FORMA(Y),
KONCENTRACE, ZPŮSOB(Y) PODÁNÍ, ŽADATEL(É), DRŽITEL(É) ROZHODNUTÍ O
REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Rakousko		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Rakousko		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Rakousko		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Rakousko		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Rakousko		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Rakousko		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Belgie	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 40 microgram, aërosol, oplossing	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Belgie	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 80 microgram, aërosol, oplossing	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Belgie	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 160 microgram, aërosol, oplossing	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Bulharsko		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Bulharsko		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Bulharsko		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Kypr		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 micrograms Inhaler	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Kypr		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 micrograms Inhaler	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Kypr		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 micrograms Inhaler	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Česká republika	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Česká republika	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Dánsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Dánsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Dánsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Estonsko	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Estonsko	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Estonsko	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Finsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Finsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Finsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Francie		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Francie		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Francie		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Německo	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Německo	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Německo	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Řecko	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 80 mcg/Dose	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Řecko	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 160 mcg/Dose	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Řecko	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 80 mcg/Dose	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Řecko	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 160 mcg/Dose	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Řecko	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 80 mcg/Dose	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Řecko	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 160 mcg/Dose	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Maďarsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Maďarsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Maďarsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Island	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 innúdalyf	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Island	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 innúdalyf	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Island	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 innúdalyf	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Irsko	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation solution	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Irsko	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation solution	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Irsko	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation solution	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Itálie		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Itálie		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Itálie		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Lotyšsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 inhalators	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Lotyšsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 inhalators	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Lotyšsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 inhalators	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Litva	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Litva	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Litva	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Lucembursko	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B-1080 Brussels		Alvesco 40 Aérosol doseur	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Lucembursko	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B-1080 Brussels		Alvesco 80 Aérosol doseur	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Lucembursko	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 160 Aérosol doseur	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Nizozemí	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalator	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Nizozemí	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalator	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Nizozemí	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalator	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Norsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsing	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Norsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsing	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Norsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Polsko	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 40	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Polsko	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 80	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Polsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Portugalsko		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inalador	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Portugalsko		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inalador	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Portugalsko		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inalador	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Rumunsko	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Rumunsko	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Rumunsko	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Slovenská republika	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalátor	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Slovenská republika	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalátor	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Slovenská republika	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalátor	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Slovinsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Slovinsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Slovinsko	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Španělsko		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 mcg solución para inhalación en envase a presión	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Španělsko		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 mcg solución para inhalación en envase a presión	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Španělsko		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 mcg solución para inhalación en envase a presión	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Švédsko	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg/dose	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Švédsko	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg/dose	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Švédsko	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg/dose	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Velká Británie	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Velká Británie	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání
Velká Británie	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Roztok k inhalaci v tlakovém obalu	Inhalační podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O
PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÝCH EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO ZHODNOCENÍ PŘÍPRAVKU ALVESCO A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (viz příloha I)

Ciclesonid je glukokortikoid používaný k léčbě obstrukční nemoci dýchacích cest. Alvesco 40 Inhaler, 80 Inhaler a 160 Inhaler jsou přípravky obsahující ciclesonid, dodávané v tlakových odměrných dávkovacích inhalátorech s obsahem ethanolového hydrofluoroalkanu-134A, který slouží jako hnací plyn. Inhalátor představuje hliníkovou nádobu se 120 dávkami 40 µg, 80 µg nebo 160 µg (podaná dávka), jež odpovídají nominálním dávkám 50, 100 nebo 200 µg na jedno fouknutí (odměřená dávka). Tento přípravek byl předložen podle čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES.

Během postupu vzájemného uznávání regulační orgány ve Francii zastávaly názor, že přípravek přináší potenciálně závažné riziko pro veřejné zdraví na podkladě údajů o bezpečnosti a účinnosti.

V souvislosti s uvedenou aplikací byly vzneseny tyto otázky:

1. Výsledky analýzy poměru rizik a přínosů používání vyšších dávek ciclesonidu k léčbě závažného astmatu coby podpůrné údaje, interpretované v souladu s pokyny Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), neumožňují schválení pravidelných denních dávek přesahujících hranici 160 mikrogramů u léčených populací.

Výbor CHMP pracoval s pokyny pro klinický výzkum léčivých přípravků používaných k léčbě astmatu, CPMP/EWP/2922/01, a byl toho názoru, že držitel rozhodnutí o registraci dostatečně nepodložil začlenění dávek 320 µg/d a 640 µg/d ciclesonidu. Údaje předložené v odpovědi pouze potvrdily fakt, že neexistují údaje o rozpětí účinných dávek porovnávající dávky 160, 320 a 640 µg/d. Navíc držitel rozhodnutí o registraci nepředložil žádnou studii, která by prokazovala výrazné zlepšení FEV1 u astmatiků při užívání dávek přesahujících hranici 160 µg/d.

2. Vědecké zdůvodnění rozdílu ve stanovisku ohledně znění navrhovaných změn typu II v rámci souhrnu údajů o přípravku, které se týkají účinnosti různých dávek ciclesonidu na snižování frekvence exacerbací u závažného astmatu, navrženého referenčním členským státem v oddílech 4.2 a 5.1 dne 19. října 2007 po projednání záležitosti s Koordinační skupinou pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup – humánní přípravky (CMDh).

Výbor CHMP posoudil reakci držitele rozhodnutí o registraci na podporu dodatečných změn oddílu 4.2 souhrnu údajů o přípravku. Studie MI-129 nedefinovala odpovídající primární cílový ukazatel v souladu se současnými pokyny pro astma. Výbor CHMP znepokojovalo, že držitel rozhodnutí o registraci nadále spoléhá na výsledky studie MI-140 a již uznané nedostatky studie: trvala jen 3 měsíce namísto minimálně požadovaných 6, chyběla větev pro dávku 320 µg/d a hodnota zlepšení u závažných exacerbací při vyšší 640 µg dávce byla diskutabilní, bez dalšího zlepšení funkce plic. Výbor CHMP se také obával zavedení zmínky o přechodu ze středních až vysokých dávek kortikosteroidů na vyšší dávky přípravku Alvesco, neboť tuto zmínku původní návrh neobsahoval. Výbor CHMP zakončil hodnocení přijetím závěru, že znění oddílu 4.2 navržené na závěr jednání s CMDh bude nadále odpovídající, pokud v něm budou provedeny níže uvedené změny:

Doporučená dávka přípravku Alvesco činí 160 mikrogramů jednou denně a u většiny pacientů vede ke kontrole astmatu. 12týdenní studie nicméně ukázala, že ve vážných případech dávka 640 µg/d (podávaná formou 320 µg/d dvakrát denně) přináší snížení frekvence exacerbací astmatu, avšak bez zlepšení funkce plic (viz oddíl 5.1).

Držitel rozhodnutí o registraci také souhlasil se změnou znění oddílu 5.1, aby bylo zahrnuto více informací o studii M1 140 a poukázáno tak na statisticky výrazný rozdíl mezi 160 mikrogramovou a 640 mikrogramovou dávkou ciclesonidu denně s ohledem na výskyt exacerbace po prvním dnu studie. Na závěr jednání s CMDh bylo upraveno také navrhované znění příbalových informací v souladu se změnami v souhrnu údajů o přípravku. Změny v příbalových informacích zahrnují poznámku o

zvýšení dávky přípravku Alvesco až na 640 mikrogramů denně (podávané ve dvou 320mikrogramových dávkách) na krátké období u pacientů, u nichž se příznaky astmatu zhorší. Tato poznámka však upozorňuje i na nedostatek dostupných údajů, které by potvrzovaly, že tento postup přináší po 3 měsících podávání nejvyšší dostupné dávky další léčebné účinky.

3. Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby popsal různé možnosti vhodných vědeckých přístupů k provedení kvalitně navržené studie porovnávající 160 µg, 320 µg a 640 µg za účelem objasnění poměru účinnosti a bezpečnosti dávky 160 µg v porovnání s dávkou 320 µg a 640 µg u vážných astmatiků. Taková studie musí vyhovovat pokynům pro klinický výzkum léčivých přípravků používaných k léčbě astmatu, CPMP/EWP/2922/01.

Výbor CHMP byl toho názoru, že držitel rozhodnutí o registraci ve své odpovědi identifikoval vhodnou cílovou populaci pacientů. Tito pacienti jsou dle posledních pokynů Globální iniciativy pro léčbu astmatu (GINA) částečně kontrolováni. Doba léčby i primární cílový ukazatel se jeví vhodné k zjištění potenciálního přínosu vyšších dávek ciclesonidu. Za nejvhodnější je z hlediska statistického i klinického považována studie navržená tak, aby ukázala statisticky významný rozdíl mezi všemi dávkami. Navržená studie (označovaná jako scénář B) by měla vygenerovat všechny informace, které žadatel potřebuje k předložení změněného znění oddílu 4.2 souhrnu údajů o přípravku, jenž bude obsahovat doporučení použití vyšších dávek ciclesonidu, jak navrhuje držitel rozhodnutí o registraci.

ZDŮVODNĚNÍ ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že:

- znění oddílu 4.2 souhrnu údajů o přípravku navržené na závěr projednání záležitosti CMDh bylo pozměněno, aby odráželo fakt, že 12týdenní studie prokázala, že u vážných astmatiků dávka 640µg/d (podávaná formou 320µg/d dvakrát denně) prokazatelně snižuje frekvence exacerbací, avšak bez zlepšení funkce plic,

- znění oddílu 5.1 souhrnu údajů o přípravku navržené na závěr projednání záležitosti CMDh bylo pozměněno, aby zahrnovalo více informací o studii M1 140,

- znění oddílů 3, 4 a 5 příbalových informací navržené na závěr projednání záležitosti CMDh bylo odpovídajícím způsobem pozměněno,

- držitel rozhodnutí o registraci navrhl vhodnou studii, která by dořešila zbývající otázky ohledně dlouhodobého užívání dávek 320 µg a 640 µg denně,

výbor CHMP doporučil udělení rozhodnutí o registraci přípravku Alvesco a přípravků souvisejících názvů za současného upravení odpovídajících oddílů údajů o přípravku a přijetí závazků, které je potřeba splnit. Upravená znění souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací jsou uvedena v příloze III stanoviska k přípravku Alvesco a přípravkům souvisejících názvů (viz příloha I). Podmínky rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze IV.

Po žadateli / držiteli rozhodnutí o registraci se požaduje, aby se zavázal k zajištění odborných konzultací s ohledem na výzkum vhodného rozvržení studie (studií) a aby studii navrženou (studie navržené) na základě těchto konzultací provedl a poskytl tak více informací o používání vyšších dávek přípravku Alvesco ke kontrole závažné formy astmatu.

PŘÍLOHA III

DOPLŇKY V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU, PŘÍBALOVÉ INFORMACI

DOPLŇKY V PŘÍSLUŠNÝCH ČÁSTECH SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Platnou verzí Souhrnu údajů o přípravku je konečná verze, schválená postupem koordinační skupiny, s následujícími úpravami:

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek je určen pouze k inhalačnímu podání.

Dávkovací doporučení pro dospělé a dospívající:

Doporučená dávka Alvesco je 160 mikrogramů jedenkrát denně, která vede ke zvládnutí astmatu u většiny pacientů. Nicméně u těžkých astmatiků se ve studii, která trvala 12 týdnů ukázalo, že dávka 640 mikrogramů denně (inhalace 320 mikrogramů dvakrát denně) snížila četnost exacerbací, ale nezlepšila funkci plic (viz bod 5.1).

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Ciklesonid vykazuje nízkou vazebnou afinitu k receptoru pro glukokortikoidy. Po inhalaci ústy je ciklesonid enzymaticky konvertován v plicích na hlavní metabolit (C21-des-methylpropionyl-ciklesonid), který má výraznou protizánětlivou aktivitu, a proto je považován za aktivní metabolit.

Ve čtyřech klinických studiích bylo prokázáno, že ciklesonid snižuje u hypersenzitivních pacientů zvýšenou odpověď dýchacích cest vůči adenosinmonofosfátu. Maximální účinek byl pozorován u dávky 640 mikrogramů. V jiné klinické studii zmírnila předchozí sedmidenní léčba ciklesonidem signifikantně reakce časně a pozdní fáze, které následují po provokaci inhalovaným alergenem. Bylo také prokázáno, že léčba inhalačním ciklesonidem omezuje zvýšení počtu zánětlivých buněk (celkové eozinofily) a mediátorů zánětu v indukovaném sputu.

Kontrolovaná studie srovnávala 24-hodinovou AUC plazmatického kortizolu u 26 dospělých pacientů s astmatem po 7 dnech léčby. Ve srovnání s placebem léčba ciklesonidem 320, 640 a 1280 mikrogramů/den nevykazovala statisticky signifikantní snížení 24-hodinových průměrů plazmatického kortizolu ($AUC_{(0-24)}/24$ hodin), ani nebyla pozorována souvislost s podanou dávkou.

V klinické studii, která zahrnovala 164 dospělých pacientů a pacientek s astmatem, byl ciklesonid podáván v dávkách 320 mikrogramů nebo 640 mikrogramů/den po dobu 12 týdnů. Po stimulaci 1 a 250 mikrogramy cosyntropinu nebyly pozorovány žádné signifikantní změny v plazmatických hladinách kortizolu oproti placebu.

Dvojitě slepé placebem kontrolované studie v délce trvání 12 týdnů u dospělých a mladistvých prokázaly, že léčba ciklesonidem měla za následek zlepšení plicních funkcí, které byly měřeny pomocí FEV₁ a vrcholové výdechové rychlosti, dále lepší korekci astmatických symptomů a sníženou potřebu inhalace beta-2-agonisty.

V 12-týdenní studii s 680-ti pacienty s těžkým astmatem, kteří byli předtím léčeni 500 – 1000 mikrogramy flutikason propionátu denně nebo ekvivalentně, 87,3% a 93,3% pacientů bylo bez exacerbací při léčbě 160 resp. 640 mikrogramy ciklesonidu. Na konci 12-týdenního období studie ukázaly výsledky statisticky signifikantní rozdíl mezi dávkami 160 mikrogramů a 640 mikrogramů ciklesonidu denně z hlediska výskytu exacerbace po prvním dnu studie: 43 pacientů/339 (= 12,7%) ve skupině léčené dávkou 160 mikrogramů/den a 23 pacientů/341 (6,7%) ve skupině léčené dávkou 640 mikrogramů/den (poměr rizik = 0,526, $p = 0,0134$). Po obou dávkovacích režimech ciklesonidu byly ve 12 týdnů pacientům naměřeny srovnatelné hodnoty FEV₁. Nežádoucí účinky související s léčbou byly pozorovány u 3,8% a 5% pacientů, kterým bylo podáváno 160 resp. 640 mikrogramů ciklesonidu denně. Studie k porovnání denních dávek 160 mikrogramů, 320 mikrogramů a 640 mikrogramů u pacientů s těžkým astmatem nebyla provedena.

DOPLŇKY ZAHRNUTÉ DO PŘÍSLUŠNÉ ČÁSTI OZNAČENÍ NA OBALU

Platným označením na obalu je výsledná verze dosažená během postupu koordinační skupiny.

DOPLŇKY ZAHRNUTÉ DO PŘÍSLUŠNÝCH ČÁSTÍ PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Platnou verzí příbalové informace je konečná verze dosažená během postupu koordinační skupiny, s následujícími úpravami:

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Alvesco 40, 80 a 160 mikrogramů Roztok k inhalaci v tlakovém obalu Ciclesonidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete informace v uvedeném pořadí:

1. Co je Alvesco a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Alvesco používat (Tento bod obsahuje informace důležité pro Vaši bezpečnost)
3. Jak se Alvesco používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Alvesco uchovávat
6. Další informace

3. JAK SE ALVESCO POUŽÍVÁ

Vždy používejte přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Jestliže jste právě začal(a) tento léčivý přípravek používat jako náhradu či doplněk tablet s kortikosteroidy, přečtěte si bod 2, Pacienti, kteří už užívají kortikosteroidy.

Kolik dávek Alvesco mám denně používat?

Lékař s Vámi prodiskutuje, kolik dávek léčivého přípravku máte denně používat. Dávka bude záviset na Vašich individuálních potřebách.

- Doporučená dávka Alvesco je 160 mikrogramů jednou denně, která vede ke zvládnutí astmatu u většiny pacientů.
- U některých pacientů může ke přiměřené léčbě astmatu dostačovat snížená dávka – 80 mikrogramů jednou denně.
- Zvýšení dávkování Alvesco může krátkodobě přicházet v úvahu u pacientů, jejichž astmatické obtíže se závažně zhoršily. Dávka může být zvýšena až na 640 mikrogramů denně, podávaných jako 320 mikrogramů dvakrát denně, avšak žádné údaje nepotvrzují dodatečný léčebný účinek při užívání této vysoké dávky déle jak 3 měsíce.

Pokud to bude zapotřebí, lékař Vám může také předepsat tablety s kortikosteroidy a/nebo v případě infekce i antibiotika.

- Váš lékař dávku upraví na minimum nezbytné k léčbě astmatu.
- Zlepšení příznaků (sípání, tísnivý pocit v hrudníku a kašel) byste měli pocítit do 24 hodin.

Kdy mám inhalátor Alvesco používat?

Ve většině případů buď ráno, nebo večer - jako jednu či dvě inhalační dávky jednou denně. Pečlivě dodržujte pokyny lékaře. Je důležité používat přípravek Alvesco pravidelně každý den, i když se cítíte lépe.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i Alvesco nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky při používání Alvesco jsou obvykle mírné. Ve většině případů můžete pokračovat v léčbě. Nežádoucí účinky, které se u Vás mohou vyskytnout jsou:

Velmi vzácné nežádoucí účinky (u méně než 1 z 10 000 léčených pacientů):

Okamžité nebo opožděné reakce z přecitlivělosti jako jsou otok rtů, jazyka a hrdla (angioedém). Pacienti, u kterých se projeví takové příznaky, by měli přestat přípravek Alvesco užívat a ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Méně časté nežádoucí účinky (u méně než 1 ze 100 léčených pacientů):

- chrapot, kašel po inhalaci, zhoršení sípání po inhalaci
- nepříjemná chuť, pálení, zánět, podráždění a sucho v ústech či hrdle
- kožní vyrážka a/nebo ekzém způsobující svědění a zarudnutí.

Alvesco může ovlivnit normální produkci kortikosteroidů ve vašem těle. To je obvyklé u pacientů užívajících dlouhodobě vysoké dávky. Tyto vzácné nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

- zpomalení růstu u mladistvých
- řidnutí kostí
- možný zákal oční čočky (katarakta) způsobující rozmazané vidění
- ztráta zraku způsobená neobvykle vysokým nitroočním tlakem (glaukom)
- kulatý („měsícovitý“) obličej, přibývání tělesné hmotnosti v horní části těla a hubnutí rukou a nohou (Cushingoidní vzhled či Cushingův syndrom)

U mladistvých dlouhodobě užívajících lék by měl lékař pravidelně kontrolovat jejich výšku. Pokud dojde ke zpomalení růstu, lékař Vaši léčbu, bude-li to možné, upraví na nejnižší dávku, při níž bude zachována účinná léčba astmatu.

Tablety s kortikosteroidy mohou mít více nežádoucích účinků než kortikosteroidové inhalátory, jako je Alvesco. Jestliže před či během užívání přípravku Alvesco jste užívali nebo užíváte steroidy v tabletách, riziko nežádoucích účinků tablet může delší dobu přetrvávat. Pravidelné prohlídky ošetřujícím lékařem by měly zajistit, že dostáváte Alvesco ve správných dávkách. Včas také odhalí jakékoli nežádoucí účinky a sníží pravděpodobnost jejich zhoršení.

Pamatujte:

Očekávaný přínos léčivého přípravku bývá obvykle vyšší, než riziko jakýchkoli škodlivých nežádoucích účinků.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK ALVESCO UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nádobka obsahuje stlačenou tekutinu. Nevystavujte teplotám vyšším než 50°C.

Nádobka nemá být prorážena, rozbíjena nebo pálena, i když se zdá být prázdná.

Stejně jako u většiny jiných inhalačních léčivých přípravků v tlakových nádobkách může být léčebný účinek tohoto přípravku snížen, pokud je nádobka studená. Inhalátor Alvesco však dodává stejnou dávku při teplotách od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do plus $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Přípravek Alvesco nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za označením „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Jestliže se lékař rozhodne Vaši léčbu ukončit, nebo když je inhalátor prázdný, vraťte jej do lékárny k bezpečné likvidaci. Ta je důležitá, protože v nádobce mohou zůstat stopy přípravku, i když máte dojem, že je prázdná.

PŘÍLOHA IV
PODMÍNKY ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PODMÍNKY POVAŽOVANÉ ZA NEZBYTNÉ PRO BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU VČETNĚ FARMAKOVIGILANCE

Příslušné národní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, aby držitel rozhodnutí o registraci splnil následující podmínku:

- Po žadateli / držiteli rozhodnutí o registraci se požaduje, aby se zavázal k zajištění odborných konzultací s ohledem na výzkum vhodného rozvržení studie (studií) a aby studii navrženou (studie navržené) na základě těchto konzultací provedl a poskytl tak více informací o používání vyšších dávek přípravku Alvesco ke kontrole závažné formy astmatu.