

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladels</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Østrig		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Østrig		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Østrig		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Østrig		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Østrig		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Belgien	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 40 microgram, aërosol, oplossing	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Belgien	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 80 microgram, aërosol, oplossing	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladels</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 160 microgram, aërosol, opløsning	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Bulgarien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Bulgarien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Bulgarien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Cypern		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 micrograms Inhaler	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Cypern		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 micrograms Inhaler	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Cypern		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 micrograms Inhaler	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Tjekkiet	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Tjekkiet	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Danmark	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladels</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Danmark	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Danmark	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Estland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Estland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Estland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Finland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Finland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Finland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Frankrig		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladels</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Frankrig		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Tyskland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Tyskland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Tyskland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Grækenland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 80 mcg/Dose	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Grækenland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 160 mcg/Dose	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Grækenland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 80 mcg/Dose	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Grækenland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 160 mcg/Dose	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladels</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Grækenland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 80 mcg/Dose	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Grækenland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 160 mcg/Dose	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Ungarn	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Ungarn	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Ungarn	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Island	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 innúdalyf	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Island	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 innúdalyf	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Island	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 innúdalyf	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Irland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation solution	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladels</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Irland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation solution	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Irland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation solution	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Italien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Italien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Italien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Letland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 inhalators	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Letland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 inhalators	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Letland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 inhalators	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Litauen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladels</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Litauen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Litauen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Luxembourg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 40 Aérosol doseur	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Luxembourg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 80 Aérosol doseur	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Luxembourg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 160 Aérosol doseur	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Holland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalator	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladels</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Holland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalator	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Holland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalator	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Norge	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Norge	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Norge	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Polen	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 40	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Polen	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 80	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Polen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladels</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inalador	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inalador	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inalador	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Rumænien	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Rumænien	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Rumænien	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Slovakiet	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalátor	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Slovakiet	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalátor	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Slovakiet	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalátor	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Slowenien	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladels</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Slowenien	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Slowenien	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Spanien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 mcg solución para inhalación en envase a presión	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Spanien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 mcg solución para inhalación en envase a presión	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Spanien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 mcg solución para inhalación en envase a presión	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Sverige	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg/dose	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Sverige	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg/dose	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
Sverige	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg/dose	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
England	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation
England	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladels</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
England	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalationsspray, opløsning	Til inhalation

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉ(ER), ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF
EMA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF ALVESCO OG TILKNYTTET NAVNE (se bilag I)

Ciclesonid er et glukokortikoid, der bruges til behandling af obstruktive luftvejslidelser. Alvesco 40 inhalationsspray, 80 inhalationsspray og 160 inhalationsspray er produkter, der indeholder ciclesonid, og de leveres i trykbeholdere til afmålt dosering og indeholder etanol-hydrofluoroalkan-134a som drivgas. Inhalatoren består af en aluminiumbeholder, hvorfra 120 doser på enten 40 µg, 80 µg eller 160 µg aktiveres, svarende til 50, 100 eller 200 µg pr. pust målt ved ventilen. Ansøgningen for dette produkt blev indsendt under artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF.

I løbet af den gensidige anerkendelsesprocedure var lægemiddelmyndighederne i Frankrig af den opfattelse, at produktet udgjorde en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden på grund af sikkerheds- og virkningsmæssige aspekter.

Der var følgende betænkeligheder i forbindelse med ansøgningen:

1. Ifølge både risk/benefit-analysen af brug af højere doser af ciclesonid til behandling af svær astma og de understøttende data fortolket i henhold til CHMP-vejledningen må de regelmæssige daglige doser ikke overstige 160 mikrogram hos behandlingsgrupperne.

CHMP henviste til vejledningen i den kliniske undersøgelse af lægemidler til behandling af astma CPMP/EWP/2922/01 og var af den opfattelse, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke havde givet tilstrækkelig begrundelse for at inkludere ciclesonid 320 µg dagligt og 640 µg dagligt. Oplysningerne i svaret var kun en gentagelse af det faktum, at der ikke findes data, som sammenligner virkningen af doserne 160, 320 og 640 µg dagligt. Desuden viste ingen af de undersøgelser, som indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte, nogen signifikant forbedring i FEV₁ hos personer med astma ved dosis på mere end 160 µg dagligt.

2. Det faglige rationale for de forskellige opfattelser vedrørende den foreslåede ordlyd af ændringerne af type II i produktresuméet i forbindelse med ciclesonid-dosernes nedsættende virkning på hyppigheden af akut forværring af svær astma som anført i afsnit 4.2 og 5.1 af referencemedlemsstaten den 19. oktober 2007 efter CMDh-høringen.

CHMP tog svaret fra indehaveren af markedsføringstilladelsen til støtte for de nye ændringer i produktresuméets afsnit 4.2 i betragtning. MI-129-undersøgelsen indeholdt ikke et passende primært effektmål i henhold til gældende retningslinjer for astma. CHMP var betænkelig ved indehaveren af markedsføringstilladelsens fortsatte anvendelse af resultaterne i MI-140-undersøgelsen og de kendte mangler heri: undersøgelsens varighed var 3 måneder i stedet for minimum 6 måneder, der var ingen deltagergruppe, der fik 320 µg dagligt, og værdien af de bedre resultater i forbindelse med svær forværring ved den højere 640-dosis uden videre forbedring i lungefunktion var diskutabel. Desuden var CHMP betænkelig ved introduktionen af skiftet fra moderat til høj inhalationsdosis af kortikosteroider til højere doser af Alvesco, idet dette ikke var indeholdt i den originale ansøgning. Som konklusion på evalueringen var CHMP af den opfattelse, at den foreslåede ordlyd i afsnit 4.2 ved afslutningen af CMDh-proceduren fortsat ville være passende, hvis følgende ændring blev foretaget:

Den anbefalede dosis Alvesco er 160 mikrogram én gang dagligt, hvilket hos de fleste patienter kan holde astmaen under kontrol. Ved en 12-ugers undersøgelse er det dog blevet påvist, at en dosis på 640 µg dagligt (320 µg to gange dagligt) hos personer med svær astma kan mindske hyppigheden af akut forværring, men forbedrer ikke lungefunktionen (se afsnit 5.1).

Endvidere accepterede indehaveren af markedsføringstilladelsen at ændre ordlyden i afsnit 5.1, så den omfatter mere information om undersøgelse M1 140 og viser, at der var en statistisk signifikant forskel mellem doserne af ciclesonid på 160 mikrogram/dag og 640 mikrogram/dag med hensyn til forekomsten af eksacerbation efter undersøgelsens første dag. Den foreslåede ordlyd i indlægssedlen

ved afslutningen af CMDh-proceduren blev ligeledes ændret, så den stemmer overens med ændringerne i produktresuméet. Ændringerne i indlægssedlen omfatter oplysningen om, at dosen af Alvesco kan øges op til 640 mikrogram/dag (320 mikrogram to gange dagligt) i en kort periode hos patienter, der oplever en forværring af deres astmasymptomer. Der henvises imidlertid også til, at der savnes tilgængelige data, som kan bekræfte, at denne fremgangsmåde giver en yderligere terapeutisk effekt efter tre måneders anvendelse af den højeste tilgængelige dosis.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev bedt om at forklare de forskellige faglige principper, der ville kunne anvendes til at udføre en veltilrettelagt undersøgelse, hvor doserne på 160 µg, 320 µg og 640 µg sammenlignes, med henblik på at fastslå forholdet mellem virkning og sikkerhed for 160 µg sammenlignet med 320 µg og 640 µg hos personer med svær astma. En sådan undersøgelse skal opfylde bestemmelserne i vejledningen i den kliniske undersøgelse af lægemidler til behandling af astma CPMP/EWP/2922/01.

CHMP var af den opfattelse, at indehaveren af markedsføringstilladelsen i svaret havde identificeret rimelige patientgrupper. Der føres delvis kontrol med disse patienter i henhold til de seneste GINA-retningslinjer. Behandlingsperioden og det primære effektmål forekommer at være tilstrækkelige til at måle de mulige fordele ved højere doser af ciclesonid. En undersøgelse, der er designet til at vise en statistisk signifikant forskel mellem alle doser, anses for mest passende fra et statistisk og klinisk synspunkt. Den foreslåede undersøgelse (kaldet scenarie B) skulle kunne frembringe alle de oplysninger, som ansøgeren behøver for at kunne indsende en ansøgning om ændring af afsnit 4.2 i produktresuméet, der indeholder en anbefaling af anvendelsen af højere doser ciclesonid, som foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- Den foreslåede ordlyd til afsnit 4.2 i produktresuméet ved afslutningen af CMDh-proceduren er blevet ændret, så den svarer til ordlyden for personer med svær astma, idet en undersøgelse af 12 ugers varighed har vist, at en dosis på 640 µg dagligt (320 µg givet to gange dagligt) mindskede hyppigheden af akut forværring, men forbedrede ikke lungefunktionen.

- Den foreslåede ordlyd til afsnit 5.1 i produktresuméet ved afslutningen af CMDh-proceduren er blevet ændret, så den omfatter mere information om undersøgelse M1 140.

- Den foreslåede ordlyd til afsnit 3, 4 og 5 i indlægssedlen ved afslutningen af CMDh-proceduren er blevet ændret i overensstemmelse hermed.

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at der udføres en passende undersøgelse med henblik på at løse det uafklarede spørgsmål om langvarig brug af 320 µg og 640 µg dagligt -

anbefalede CHMP udstedelse af markedsføringstilladelse(r) for Alvesco og tilknyttede navne med ændringer af de relevante afsnit i produktoplysningerne og med forpligtelser, der skal opfyldes. Det ændrede produktresumé, den ændrede etikettering og den ændrede indlægsseddel er anført i bilag III til udtalelsen vedrørende Alvesco og tilknyttede navne (se bilag I). Betingelserne for markedsføringstilladelsen er anført i bilag IV.

Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forpligte sig til at indhente videnskabelig rådgivning i forbindelse med udarbejdelsen af et egnet undersøgelsesdesign og skal udføre undersøgelsen/undersøgelserne med henblik på at skaffe yderligere oplysninger om brugen af den højere dosis Alvesco til behandling af svær astma.

BILAG III

ÆNDRINGER TIL PRODUKTRESUME, ETTIKETERING OG INDLÆGSSEDDEL

**TILFØJELSER DER SKAL INKLUDERES I RELEVANTE AFSNIT AF
PRODUKTRESUMEET**

Det gældende produktresumé er den endelige version, der er godkendt via koordinationsgruppens procedure med følgende tilføjelser:

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Lægemidlet er udelukkende til inhalation.

Doseringsanbefalinger for voksne og unge:

Den anbefalede dosis af Alvesco er 160 mikrogram en gang dagligt, hvilket giver astmakontrol hos størstedelen af patienterne. Dog har et 12-ugers studie påvist, at en dosis på 640 mikrogram/døgn (givet som 320 mikrogram 2 gange daglig), givet ved svære tilfælde af astma, demonstrerer en reduktion i antallet af svære forværringer dog uden en bedring af lungefunktionen (se afsnit 5.1).

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

ATC-kode: R03B A08. Andre midler mod obstruktiv lungesygdom, inhalation, glukokortikoider.

Ciclesonid udviser lav bindingsaffinitet til glukokortikoidreceptoren. Efter oral inhalation omdannes ciclesonid enzymatisk i lungerne til hovedmetabolitten (C21-des-methylpropionyl-ciclesonid), som har en markant antiinflammatorisk aktivitet og således anses for at være den aktive metabolit.

I fire kliniske forsøg har ciclesonid vist sig at reducere hyperrespons i luftvejene over for adenosinmonofosfat hos hyperreaktive patienter med maksimal effekt ved en dosis på 640 mikrogram. I et andet forsøg svækkede forbehandling med ciclesonid i syv dage signifikant reaktionerne i den tidlige og sene fase efter inhaleret allergenbelastning. Behandling med inhaleret ciclesonid viste sig også at svække stigningen i inflammatoriske celler (totale eosinofiler) og inflammatoriske mediatorer i induceret sputum.

En kontrolleret undersøgelse sammenlignede 24-timers plasmakortisol AUC hos 26 voksne astmapatienter efter syv dages behandling. Sammenlignet med placebo sænkede behandling med ciclesonid 320, 640 og 1280 mikrogram/dag ikke 24-timers gennemsnit af plasmakortisol (AUC(0-24)/24 timer) i statistisk signifikant grad, og der sås heller ingen dosisafhængig effekt.

I et klinisk forsøg med 164 voksne mandlige og kvindelige astmapatienter blev ciclesonid givet med doser på 320 mikrogram eller 640 mikrogram/dag over 12 uger. Efter stimulering med 1 og 250 mikrogram cosyntropin observeredes ingen signifikante ændringer i plasmakortisolniveauer sammenlignet med placebo.

Dobbeltblindede, placebokontrollerede forsøg af 12 ugers varighed hos voksne og unge har vist, at behandling med ciclesonid medførte forbedret lungefunktion som målt ved FEV1 og peak-ekspirationsflow, bedre kontrol med astmasymptomer og nedsat behov for inhaleret beta-2 agonist.

I et 12-ugers forsøg med 680 patienter, som led af svær astma, og som tidligere var blevet behandlet med 500 – 1000 mikrogram fluticasonepropionat dagligt eller tilsvarende, udviste 87,3% og 93,3% af patienterne ingen forværring under behandling med henholdsvis 160 eller 640 mikrogram ciclesonid. Ved slutningen af 12-ugers-studiet viste resultaterne helt fra studiets første dag en statistisk signifikant forskel mellem ciclesoniddoserne på henholdsvis 160 mikrogram/dag og 640 mikrogram/dag med hensyn til forekomst af svære forværringer: i alt 43 patienter ud af 339 (=12,7%) i 160 mikrogram/dag-gruppen og i alt 23 patienter ud af 341 (=6,7%) i 640 mikrogram/dag-gruppen (Hazard ratio=0,526; p=0,0134).

Begge ciclesonid-doser resulterede i sammenlignelige FEV1-værdier ved uge 12. Behandlingsrelaterede bivirkninger sås hos 3,8% og 5% af patienterne behandlet med henholdsvis 160 og 640 mikrogram ciclesonid dagligt. Der blev ikke gennemført et studie til sammenligning af

henholdsvis 160 mikrogram/dag, 320 mikrogram/dag og 640 mikrogram/dag hos patienter med svær astma.

TILFØJELSER DER SKAL INKLUDERES I RELEVANTE STEDER I MÆRKNINGEN

Gældende mærkning er den endelige version, der er godkendt under koordinationgruppens procedure.

TILFØJELSER DER SKAL IND I DEN ENDELIGE VERSION AF INDLÆGSSEDLEN

Gældende indlægsseddel er den endelige version, der er godkendt under koordinationsgruppens procedure med følgende tilføjelser:

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Alvesco 40, 80 og 160 mikrogram inhalationsspray, opløsning Ciclesonid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Alvesco til dig personligt. Lad derfor være med at give Alvesco til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Alvescos virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Alvesco (Dette afsnit indeholder vigtig information til din sikkerhed)
3. Sådan skal du tage Alvesco
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du Alvesco
6. Yderligere oplysninger

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ALVESCO

Tag altid Alvesco nøjagtigt efter lægens anvisninger. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket.

- Hvis du er begyndt at tage denne medicin i stedet for eller sammen med steroidtabletter, så læs venligst pkt. 2, Patienter som allerede tager steroidtabletter (tabletter med binyrebarkhormon).

Hvor store mængder Alvesco skal jeg tage hver dag?

Lægen har talt med dig om, hvor meget medicin du skal tage hver dag. Dette afhænger af dit individuelle behov.

- Den anbefalede dosis af Alvesco er 160 mikrogram en gang dagligt, hvilket giver astmakontrol hos størstedelen af patienterne.
- Hos nogle patienter kan en dosis, der er reduceret til 80 mikrogram en gang dagligt, være en tilstrækkelig dosis til at vedligeholde en effektiv astmakontrol.
- Det kan blive nødvendigt at øge dosen af Alvesco i en kort periode hos patienter, som kommer ud for en alvorlig forværring af deres astmasymptomer. Dette kan være op til 640 mikrogram pr. dag givet som 320 mikrogram 2 gange daglig, men der er ingen data tilgængelige, der efter 3 måneders behandling kan dokumentere den ekstra virkning af denne høje dosis.

Om nødvendigt kan lægen også ordinere steroidtabletter og/eller, i tilfælde af en infektion, et antibiotikum.

- Lægen vil justere din dosis til den mindst mulige for at kontrollere astmaen.
- Du bør begynde at mærke en forbedring af symptomerne (piben og hvæsen, trykken for brystet og hoste) inden for 24 timer.

Hvornår skal jeg anvende min Alvesco-inhalator?

I de fleste tilfælde enten om morgenen eller om aftenen, som 1 – 2 pust en gang dagligt. Følg lægens instruktioner meget nøje. Det er vigtigt, at du tager Alvesco regelmæssigt hver dag, selvom du får det bedre.

4. BIVIRKNINGER

Alvesco kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De bivirkninger, som ses ved Alvesco, er som regel lette. I de fleste tilfælde kan du fortsætte behandlingen. De bivirkninger, man kan komme ud for, er følgende:

Meget sjældne bivirkninger (færre end 1 af hver 10.000 behandlede patienter):

Omgående eller forsinkede overfølsomhedsreaktioner som hævelse af læber, tunge og svælg (angioødem). Patienter, som får disse symptomer skal holde op med at bruge medicinen og straks søge lægehjælp.

Usædvanlige bivirkninger (færre end 1 af hver 100 behandlede patienter):

- hæshed, hoste efter inhalation, øget hvæsen efter inhalation
- dårlig smag i munden, brænden, betændelse, irritation, tørhed i mund og svælg
- udslæt og/eller eksem med kløe og rødme.

Alvesco kan påvirke kroppens normale produktion af binyrebarkhormon. Dette ses sædvanligvis hos patienter, som tager høje doser i lange perioder. Disse sjældne bivirkninger kan omfatte:

- nedsat vækst hos unge
- tyndere knogler
- mulig uklarhed i øjets linse (grå stær), hvilket giver sløret syn
- synstab på grund af unormalt højt tryk i øjet (grøn stær)
- måneansigt, vægtøgning på overkroppen og tyndere arme og ben (Cushingoide træk eller Cushings syndrom).

Unge, som får behandling i en lang periode, bør få deres højde kontrolleret regelmæssigt af lægen. Hvis væksten nedsættes vil din læge, hvis det er muligt, justere din behandling til den lavest mulige dosis, hvor du kan opretholde en effektiv kontrol af din astma.

Steroidtabletter kan give flere bivirkninger end en steroidinhalator som Alvesco. Hvis du har taget steroidtabletter før eller samtidig med brugen af Alvesco, kan risikoen for bivirkninger fra tabletterne fortsætte et stykke tid. Regelmæssige undersøgelser hos lægen sikrer, at du tager den korrekte dosis Alvesco. Regelmæssige kontrolbesøg vil også påvise eventuelle bivirkninger på et tidligt tidspunkt og nedsætte risikoen for, at de bliver værre.

Husk venligst:

De forventede fordele af medicinen er som regel større end risikoen for at få skadelige bivirkninger. Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DU ALVESCO

Opbevares utilgængeligt for børn.

Beholderen indeholder væske under tryk. Må ikke opbevares over 50 °C.

Beholderen bør ikke punkteres, ødelægges eller brændes, selvom den virker tom.

Som med de fleste lægemidler til inhalation i trykbeholdere kan lægemidlets virkning forringes, når beholderen er kold. Alvesco giver imidlertid samme dosis fra minus 10 °C til plus 40 °C.

Inhalatoren må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på etiketten og på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Hvis lægen beslutter at afbryde behandlingen, eller hvis inhalatoren er tom, skal du aflevere den til apoteket, som kan bortskaffe den på en sikker måde. Det er vigtigt, da der kan være rester af medicin i beholderen, selvom du har indtryk af, at den er tom.

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

**BETINGELSER, DER ANSES FOR AT VÆRE AF AFGØRENDE BETYDNING FOR EN
SIKKER OG EFFEKTIV BRUG AF LÆGEMIDLET, HERUNDER
LÆGEMIDDELOVERVÅGNING**

De nationale kompetente myndigheder skal med referencemedlemsstaten som koordinator sikre, at følgende betingelser bliver opfyldt af indehaveren af markedsføringstilladelsen:

- Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forpligte sig til at indhente videnskabelig rådgivning i forbindelse med udarbejdelsen af et egnet undersøgelsesdesign og skal udføre undersøgelsen/undersøgelserne med henblik på at skaffe yderligere oplysninger om brugen af den højere dosis Alvesco til behandling af svær astma.