

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S),
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE(S), TITULAR(ES) DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Austria		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Austria		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Austria		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Austria		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Austria		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Bélgica	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 40 microgram, aërosol, oplossing	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Bélgica	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 80 microgram, aërosol, oplossing	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Bélgica	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 160 microgram, aërosol, oplossing	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Bulgaria		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Bulgaria		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Bulgaria		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Chipre		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 micrograms Inhaler	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Chipre		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 micrograms Inhaler	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Chipre		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 micrograms Inhaler	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
República Checa	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
República Checa	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Dinamarca	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Dinamarca	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Dinamarca	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Estonia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Estonia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Estonia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Finlandia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Finlandia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Finlandia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Francia		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Francia		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Alemania	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Alemania	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Alemania	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Grecia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 80 mcg/Dose	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Grecia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 160 mcg/Dose	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Grecia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 80 mcg/Dose	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Grecia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 160 mcg/Dose	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Grecia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 80 mcg/Dose	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Grecia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 160 mcg/Dose	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Hungría	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Hungría	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Hungría	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Islandia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 innúdalyf	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Islandia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 innúdalyf	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Islandia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 innúdalyf	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Irlanda	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation solution	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Irlanda	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation solution	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Irlanda	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation solution	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Italia		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Italia		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Italia		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Latvia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 inhalators	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Latvia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 inhalators	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Latvia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 inhalators	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Lituania	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Lituania	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Lituania	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Luxemburgo	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B-1080 Brussels		Alvesco 40 Aérosol doseur	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Luxemburgo	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B-1080 Brussels		Alvesco 80 Aérosol doseur	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Luxemburgo	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B-1080 Brussels		Alvesco 160 Aérosol doseur	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Países Bajos	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalator	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Países Bajos	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalator	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Países Bajos	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalator	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Noruega	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Noruega	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Noruega	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Polonia	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 40	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Polonia	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 80	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Polonia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inalador	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inalador	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inalador	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Rumania	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Rumania	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Rumania	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
República Eslovaca	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalátor	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
República Eslovaca	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalátor	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
República Eslovaca	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalátor	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Eslovenia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Eslovenia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Eslovenia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
España		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 microgramos solución para inhalación en envase a presión	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
España		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 microgramos solución para inhalación en envase a presión	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
España		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 microgramos solución para inhalación en envase a presión	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Suecia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg /dose	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Suecia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg /dose	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Suecia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg /dose	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Reino Unido	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Reino Unido	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria
Reino Unido	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalación en envase a presión, solución	Vía inhalatoria

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN O RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE ALVESCO Y NOMBRES ASOCIADOS (véase el Anexo I)

La ciclesonida es un glucocorticoide que se emplea para tratar la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias. Alvesco 40 inhalador, 80 inhalador y 160 inhalador son productos que contienen ciclesonida, administrada en un inhalador dosificador presurizado que contiene hidrofluoroalcano-134A etanólico como propelente. El inhalador es un recipiente de aluminio que contiene 120 dosis de 40 µg, 80 µg o 160 µg liberados desde el pulsador, correspondientes a 50, 100 o 200 µg por pulverización liberados desde la válvula. Este producto se presentó conforme al artículo 10.3 de la Directiva 2001/83/CE.

Durante el procedimiento de reconocimiento mutuo, las autoridades reguladoras de Francia dictaminaron que el producto representaba un riesgo grave potencial para la salud pública por motivos de seguridad y de eficacia.

Se plantearon las siguientes cuestiones en relación con la solicitud:

1. El análisis de los beneficios y riesgos de las dosis más altas de ciclesonida en el tratamiento de los asmáticos graves, como información de apoyo interpretada según las directrices del CHMP, no permite la autorización de dosis diarias regulares de más de 160 microgramos en las poblaciones tratadas.

El CHMP se remitió a la NfG on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma CPMP/EWP/2922/01 y dictaminó que el titular de la autorización de comercialización no había justificado suficientemente la inclusión de las dosis de 320 µg/día y 640 µg/día de ciclesonida. La información presentada en la respuesta sólo reiteraba el hecho de que no existen datos de determinación de las dosis eficaces que comparen las dosis de 160, 320 y 640 µg/día. Además, ninguno de los estudios presentados por el titular de la autorización de comercialización había mostrado mejorías significativas del FEV₁ por encima de los 160 µg/día en asmáticos.

2. La justificación científica de los diferentes dictámenes sobre la redacción de las variaciones de tipo II acerca de la eficacia de la dosis de las ciclesonidas para reducir la frecuencia de las exacerbaciones del asma grave en el resumen de las características del producto (RCP) propuesto, como aparecen en el borrador de las secciones 4.2 y 5.1 presentado por el EMR el 19 de octubre de 2007 después de la comparecencia ante el CMDh.

El CHMP consideró que la respuesta del titular de la autorización de comercialización avalaba las modificaciones adicionales de la sección 4.2. del RCP. El estudio MI-129 no tenía definido ningún criterio de valoración principal adecuado conforme a las directrices vigentes para el asma. Al CHMP le preocupaba que el titular de la autorización de comercialización se basara constantemente en los resultados del estudio MI-140, que adolece de deficiencias reconocidas: un estudio a corto plazo de 3 meses en lugar de un mínimo de 6 meses; la falta de un grupo tratado con 320 µg/día, y el discutible valor de la mejoría de las exacerbaciones graves con la dosis de 640 sin ulterior mejoría de la función pulmonar. Además, el CHMP expresó su preocupación por la introducción de un nuevo concepto que no se contemplaba en la presentación original, el cambio de corticoides inhalados en dosis moderadas o altas a dosis mayores de Alvesco. Como conclusión de la evaluación, el CHMP dictaminó que la redacción propuesta para la sección 4.2 al final del procedimiento del CMDh seguiría siendo adecuada con la modificación siguiente:

La dosis recomendada de Alvesco es de 160 microgramos una vez al día, que logra controlar el asma en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en los asmáticos graves, un estudio de 12 semanas ha mostrado que una dosis de 640 µg/día (administrada en dos tomas diarias de 320 µg) redujo la frecuencia de las exacerbaciones, pero sin mejorar la función pulmonar (véase la sección 5.1).

Además, el titular de la autorización de comercialización ha aceptado modificar la redacción de la sección 5.1, con el fin de incluir más detalles del estudio M1-140, para indicar que había diferencias estadísticamente significativas entre las dosis de 160 microgramos/día y 640 microgramos/día de ciclesonida respecto al índice de agravamiento tras el primer día de estudio. La redacción propuesta del prospecto al final del CMD se modificó también para equipararlo a las modificaciones realizadas al RCP. Tal modificación incluye una nota en la que se recomienda que los pacientes que experimenten un agravamiento de los síntomas del asma aumenten la dosis de Alvesco hasta 640 microgramos/día, suministrados en dos dosis de 320 microgramos al día, durante un breve periodo de tiempo. No obstante, esta nota hace referencia también a la falta de datos disponibles para confirmar que este enfoque tiene efectos terapéuticos adicionales después de tres meses de tratamiento con la dosis máxima.

3. Se pidió al titular de la autorización de comercialización que explicara los distintos planteamientos científicos viables para realizar un estudio bien diseñado que comparase las dosis de 160 µg, 320 µg y 640 µg con el fin de esclarecer la relación de eficacia/seguridad de 160 µg en comparación con 320 µg y 640 µg en asmáticos graves. Dicho estudio debía cumplir con la *Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma* CPMP/EWP/2922/01.

El CHMP dictaminó que el titular de la autorización de comercialización había identificado una población objetivo viable en su respuesta. Estos pacientes están parcialmente controlados de acuerdo con las últimas directrices de la GINA. El período de tratamiento y el criterio de valoración principal parecen ser los apropiados para medir el posible beneficio de las dosis más altas de ciclesonida. Un estudio con potencia suficiente para mostrar diferencias estadísticamente significativas entre todas las dosis es el que se considera más apropiado desde el punto de vista estadístico y clínico. El ensayo propuesto (denominado supuesto B) debería generar toda la información necesaria que permita al solicitante presentar una variación de la sección 4.2 del RCP, que incluiría la recomendación de emplear dosis mayores de ciclesonida tal y como propone el titular de la autorización de comercialización.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Habiendo considerado que:

- La redacción propuesta para la sección 4.2 del RCP al final del procedimiento del CMDh se ha modificado para reflejar que, en los asmáticos graves, un estudio de 12 semanas ha mostrado que una dosis de 640 µg/día (administrada en dos tomas diarias de 320 µg) reduce la frecuencia de las exacerbaciones, pero sin mejorar la función pulmonar.
- La redacción propuesta para la sección 5.1 del RCP al final del procedimiento del CMDh se ha modificado de forma que incluye más información sobre el estudio M1 140.
- La redacción propuesta para las secciones 3, 4 y 5 del prospecto al final del procedimiento del CMDh se ha modificado en consecuencia.
- El titular de la autorización de comercialización ha propuesto un estudio apropiado que resolvería la cuestión pendiente sobre el uso a largo plazo de las dosis diarias de 320 µg y 640 µg.

El CHMP ha recomendado conceder la autorización de comercialización de Alvesco y nombres asociados, con modificaciones en las secciones pertinentes de la información del producto y con la obligación de contraer una serie de compromisos. El Resumen de las Características del Producto, el etiquetado y el prospecto revisados se adjuntan en el Anexo III del dictamen sobre Alvesco y nombres asociados (véase el Anexo I). Las condiciones de la autorización de comercialización se recogen en el Anexo IV.

Se pide al solicitante/titular de la autorización de comercialización que se comprometa a obtener asesoramiento científico en cuanto al examen de un diseño de estudio apropiado y a ejecutar dicho estudio (o estudios) con el fin de aportar más información sobre el uso de la dosis más alta de Alvesco en el control del asma grave.

ANEXO III

CORRECCIONES A LA FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

**CORRECCIONES A INCLUIR EN LAS SECCIONES RELEVANTES DEL RESUMEN DE
LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

El Resumen de las Características del Producto válido es el acordado durante el procedimiento llevado a cabo por el Grupo de Coordinación con las siguientes correcciones:

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento se debe administrar únicamente por vía inhalatoria.

Dosis recomendada en adultos y adolescentes:

La dosis recomendada de Alvesco es 160 microgramos diarios en una única dosis, la cual controla el asma en la mayoría de los pacientes. No obstante, en pacientes con asma grave, un ensayo de 12 semanas de duración ha demostrado que una dosis de 640 microgramos/día (320 microgramos administrados dos veces al día) reduce la frecuencia de reagudizaciones, aunque no mejora la función pulmonar (ver sección 5.1).

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La ciclesonida presenta una baja afinidad con el receptor glucocorticoide. Una vez inhalado por la boca, la ciclesonida se convierte enzimáticamente en los pulmones en un metabolito principal (C21-des-metilpropionil-ciclesonida) que posee una gran actividad antiinflamatoria y por ello se le considera el metabolito activo.

En cuatro ensayos clínicos, se observó que la ciclesonida reducía la hipersensibilidad de las vías respiratorias al adenosín monofosfato en pacientes hiperreactivos, con el efecto máximo observado a la dosis de 640 microgramos. En otro ensayo, un pretratamiento con ciclesonida durante siete días atenuó significativamente las reacciones de fase tardía y temprana tras la exposición al alérgeno inhalado. El tratamiento con ciclesonida inhalada también demostró disminuir el aumento del número de células inflamatorias (número total de eosinófilos) y de mediadores inflamatorios en el esputo inducido.

Un estudio controlado comparó el Área Bajo la Curva (ABC) del cortisol plasmático a lo largo de 24 horas en 26 adultos asmáticos tras siete días de tratamiento. Comparado con el placebo, el tratamiento con ciclesonida 320, 640 y 1280 microgramos/día no redujo de forma estadísticamente significativa los valores medios del cortisol plasmático (ABC(0-24)/24 horas), ni se observó un efecto dependiente de la dosis.

En un ensayo clínico en el que participaron 164 asmáticos adultos de ambos sexos, la ciclesonida se administró en dosis de 320 microgramos o 640 microgramos / día durante 12 semanas. Tras la estimulación con 1 y 250 microgramos de cosintropina, no se observaron cambios significativos en la concentración de cortisol plasmático en comparación con el placebo.

Los ensayos doble ciego, controlados con placebo de 12 semanas de duración en adultos y adolescentes demostraron que el tratamiento con ciclesonida mejoró la función pulmonar según la FEV1 y el flujo espiratorio máximo, alivió los síntomas asmáticos y redujo la necesidad de agonistas beta-2 inhalados.

En un ensayo clínico de 12 semanas de duración con 680 pacientes con asma grave, tratados anteriormente con 500 – 1000 microgramos/día de propionato de fluticasona o equivalente, el 87,3 % y el 93,3 % de los pacientes no sufrieron reagudizaciones durante el tratamiento con 160 ó 640 microgramos de ciclesonida, respectivamente. Al final del ensayo clínico de 12 semanas de duración, los resultados mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre las dosis de 160 microgramos y 640 microgramos/día de ciclesonida con respecto a la aparición de una reagudización tras el primer día del ensayo: 43 pacientes/339 (= 12,7 %) en el grupo de 160 microgramos/día y 23 pacientes /341 (6,7 %) en el grupo de 640 microgramos/día (razón de riesgo = 0,526; p= 0,0134). Ambas dosis de ciclesonida presentaron valores equiparables en la FEV1 a las 12

semanas. Se observaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en el 3,8 % y 5 % de los pacientes tratados con 160 o 640 microgramos/día de ciclesonida, respectivamente. No se realizó ningún ensayo para comparar las dosis diarias de 160 microgramos, 320 microgramos y 640 microgramos en pacientes con asma grave.

CORRECCIONES A INCLUIR EN LAS SECCIONES RELEVANTES DEL ETIQUETADO

La versión válida del etiquetado es la versión final acordada durante el procedimiento llevado a cabo por el Grupo de Coordinación.

CORRECCIONES A INCLUIR EN LAS SECCIONES RELEVANTES DEL PROSPECTO

La versión válida del prospecto es la versión final acordada durante el procedimiento llevado a cabo por el Grupo de Coordinación.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Alvesco 40, 80, 160 microgramos, solución para inhalación en envase a presión Ciclesonida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Alvesco y para qué se utiliza
2. Antes de usar Alvesco (Esta sección contiene información importante para su seguridad)
3. Cómo usar Alvesco
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Alvesco
6. Información adicional

3. CÓMO USAR ALVESCO

Siga exactamente las instrucciones de administración de Alvesco indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico, si tiene dudas.

- Si acaba de empezar a usar este medicamento en lugar o a la vez que corticosteroides en comprimidos, ver sección 2, Pacientes que estén tomando corticosteroides en comprimidos.

¿Cuánto Alvesco debo usar diariamente?

Su médico le habrá informado de la cantidad de medicamento que necesita usar diariamente. Dicha cantidad se establecerá en función de sus necesidades.

- La dosis recomendada de Alvesco es 160 microgramos diarios en dosis única. Esta dosis alivia el asma en la mayoría de los pacientes.
- En algunos pacientes una reducción de la dosis a 80 microgramos diarios en una única dosis puede ser adecuada para mantener un control eficaz del asma.
- En algunos pacientes con empeoramiento grave de los síntomas del asma puede ser necesario aumentar la dosis de Alvesco durante un breve periodo de tiempo. Esta dosis puede llegar hasta 640 microgramos diarios, divididos en dos dosis de 320 microgramos cada una, aunque no se dispone de datos que confirmen el efecto terapéutico adicional tras tres meses de tratamiento con estas dosis.

Si fuera necesario, su médico puede recetarle corticosteroides en comprimidos o, en el caso de que exista alguna infección, un antibiótico.

- Su médico ajustará su dosis a la mínima necesaria para controlar el asma.
- Debe comenzar a notar una mejora de los síntomas (silbido al respirar, opresión en el pecho y tos) en el plazo de 24 horas.

¿Cuándo debo usar mi inhalador Alvesco?

En la mayoría de los casos, por la mañana o por la tarde, para una o dos inhalaciones una vez al día. Siga con mucha atención las indicaciones de su médico. Es importante que use Alvesco regularmente todos los días, incluso cuando se encuentre mejor.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Alvesco puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran.

Los efectos adversos observados con Alvesco son normalmente leves. En la mayoría de los casos se puede continuar con el tratamiento. Los efectos adversos que puede padecer son:

Efectos adversos muy poco frecuentes (menos de 1 entre 10.000 pacientes):

Reacciones de hipersensibilidad retardadas o inmediatas como inflamación de los labios, lengua y faringe (angioedema). Los pacientes que sufran alguno de estos síntomas deben interrumpir el tratamiento y buscar inmediatamente atención médica.

Efectos poco frecuentes (menos de 1 entre 100 pacientes):

- ronquera, tos tras la inhalación, aumento de la dificultad para respirar tras la inhalación
- mal sabor de boca, ardor, inflamación, irritación, sequedad de la boca o garganta
- Erupción cutánea o eccema que provoca picor y enrojecimiento.

Alvesco puede afectar a la producción normal de corticosteroides de su cuerpo. Esto normalmente se detecta en pacientes que toman dosis elevadas durante un largo periodo de tiempo. Entre estos efectos poco frecuentes se encuentran:

- retraso en el crecimiento en adolescentes
- pérdida de densidad ósea
- posible opacidad del cristalino (cataratas) que causa una visión borrosa
- pérdida de visión causada por una presión ocular excesivamente alta (glaucoma)
- cara de luna llena, ganancia de peso en el tronco y adelgazamiento de brazos y piernas (cuadro cushingmoideo ó síndrome de Cushing).

El médico debe revisar regularmente la altura de los adolescentes tratados durante un largo periodo de tiempo. Si el ritmo de crecimiento baja, su médico le ajustará el tratamiento, si es posible a la dosis más baja capaz de mantener el control efectivo del asma.

Los corticosteroides en comprimidos pueden provocar más efectos adversos que los inhalados como Alvesco. Si ha tomado corticosteroides en comprimidos antes o durante el tratamiento con Alvesco, el riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con la ingesta de este tipo de comprimidos puede persistir durante un tiempo. Si realiza revisiones regulares, su médico deberá comprobar si está tomando la dosis adecuada de Alvesco. En estas consultas se podrán identificar efectos adversos en fase temprana y reducir así las posibilidades de que se agraven.

Recuerde que:

Los beneficios previstos de su medicamento en la mayoría de los casos superan los riesgos de sufrir efectos adversos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ALVESCO

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

El envase contiene un líquido a presión. No conservar a temperatura superior a 50°C. No perforar el envase.

El envase no debe ser perforado, roto o quemado incluso cuando parezca vacío.

Al igual que todos los medicamentos para inhalar en envases a presión, el efecto terapéutico de este medicamento puede disminuir si el envase está frío. No obstante, Alvesco libera una dosis constante en un rango de temperaturas comprendido entre 10°C bajo cero y por encima de los 40°C.

No utilice el inhalador después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes que se indica.

Si su médico decide interrumpir el tratamiento o si se agota el inhalador, devuélvalo al farmacéutico para que pueda eliminarlo de forma segura. Esto es importante porque pueden quedar restos de medicamento en el envase aunque parezca que está totalmente vacío. No perforar, romper o quemar el envase, ni siquiera cuando parezca que esté vacío.

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA(S) AUTORIZACION(ES) DE COMERCIALIZACIÓN

CONDICIONES CONSIDERADAS ESENCIALES PARA EL USO INOCUO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO INCLUIDA LA FARMACOVIGILANCIA

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deberán asegurarse de que el titular de la autorización de comercialización cumpla las siguientes condiciones:

- Se pide al solicitante/titular de la autorización de comercialización que se comprometa a obtener asesoramiento científico en cuanto al examen de un diseño de estudio apropiado y a ejecutar dicho estudio (o estudios) con el fin de aportar más información sobre el uso de la dosis más alta de Alvesco en el control del asma grave.