

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ, HAKIJASTA (HAKIJOISTA) JA MYYNTELUVAN HALTIJOISTA
JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Itävalta		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Itävalta		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Itävalta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Itävalta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Itävalta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Belgia	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 40 microgram, aërosol, oplossing	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Belgia	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 80 microgram, aërosol, oplossing	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 160 microgram, aërosol, oplossing	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Bulgaria		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Bulgaria		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Bulgaria		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Kypros		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 micrograms Inhaler	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Kypros		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 micrograms Inhaler	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Kypros		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 micrograms Inhaler	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Tsekin tasavalta	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Tsekin tasavalta	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tanska	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Tanska	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Tanska	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Viro	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Viro	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Viro	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Suomi	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Suomi	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Suomi	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Ranska		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Ranska		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Ranska		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Saksa	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Saksa	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Saksa	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Kreikka	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 80 mcg/Dose	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Kreikka	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 160 mcg/Dose	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Kreikka	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 80 mcg/Dose	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Kreikka	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 160 mcg/Dose	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Kreikka	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 80 mcg/Dose	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Kreikka	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 160 mcg/Dose	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Unkari	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Unkari	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Unkari	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Islanti	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 innúdalyf	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Islanti	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 innúdalyf	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Islanti	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 innúdalyf	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Irlanti	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation solution	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Irlanti	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation solution	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Irlanti	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation solution	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Italia		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Italia		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Italia		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Latvia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 inhalators	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Latvia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 inhalators	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Latvia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 inhalators	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Liettua	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Liettua	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Liettua	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Luxemburg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 40 Aérosol doseur	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Luxemburg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 80 Aérosol doseur	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Luxemburg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 160 Aérosol doseur	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Alankomaat	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalator	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Alankomaat	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalator	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Alankomaat	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalator	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Norja	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Norja	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Norja	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Puola	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 40	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Puola	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 80	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Puola	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Portugali		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inalador	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Portugali		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inalador	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Portugali		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inalador	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Romania	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Romania	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Romania	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Slovakian tasavalta	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalátor	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Slovakian tasavalta	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalátor	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Slovakian tasavalta	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalátor	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Slovenia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Slovenia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Slovenia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Espanja		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 mcg solución para inhalación en envase a presión	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Espanja		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 mcg solución para inhalación en envase a presión	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Espanja		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 mcg solución para inhalación en envase a presión	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg/dose	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Ruotsi	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg/dose	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Ruotsi	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg/dose	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Yhdistynyt Kuningaskunta	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Yhdistynyt Kuningaskunta	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon
Yhdistynyt Kuningaskunta	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalaatiosumute, liuos	Inhalaatioon

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO ALVESCON JA SEN RINNAKKAISNIMIEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (katso liite I)

Siklesonidi on glukokortikoidi, jota käytetään ahtauttavan hengitystiesairauden hoitoon. Alvesco 40 Inhaler, 80 Inhaler ja 160 Inhaler -tuotteet sisältävät siklesonidia. Lääkevalmiste tulee annoksina paineistetusta inhalaattoripumpusta. Ponneaineena on etanolipohjaista 134A:ta (hydrofluoroalkaani). Inhalaattori on alumiinisäiliö, josta saa 120 joko 40, 80 tai 160 µg:n annosta, jotka vastaavat laitteesta tulevana määrinä 50, 100 tai 200 µg:aa. Tälle tuotteelle haettiin myyntilupaa direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan mukaisesti.

Vastavuoroisen tunnustamismenettelyn aikana Ranskan viranomaiset olivat sitä mieltä, että tuotteeseen liittyi turvallisuus- ja tehokkuussyistä potentiaalinen vakava kansanterveysriski.

Tämän hakemuksen osalta nostettiin esille seuraavat ongelmat:

1. Vaikean astman hoidossa käytettyjen suurempien siklesonidiannosten riski-hyötyanalyysi ei, kuten hakemusta tukevat tiedot CHMP:n ohjeiden mukaan tulkittuna, mahdollista luvan myöntämistä yli 160 mikrogramman säännöllisesti otettaville vuorokausiannoksille hoidettavassa kohderyhmässä.

CHMP viittasi julkaisuun NfG on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma, CPMP/EWP/2922/01, ja oli sitä mieltä, että myyntiluvan haltija ei ollut riittävästi perustellut vuorokausiannosten 320 ja 640 µg:n siklesonidiannosten sisällyttämistä hakemukseen. Vastauksessa esitetyissä tiedoissa vain toistettiin, ettei ole olemassa mitään tehokkaita annoksia koskevia tietoja, joissa verrattaisiin 160, 320 ja 640 µg:n vuorokausiannoksia. Myyntiluvan haltijan toimittamat tutkimukset eivät myöskään osoittaneet FEV1-arvojen merkittävää korjaantumista, kun astmaatikkojen vuorokausiannos ylitti 160 µg:n rajan.

2. Tieteellinen perustelu näkemyseroille, jotka koskevat ehdotetun tyyppin II valmisteyhteenvedon sanamuotoa siklesonidiannosten tehokkuudesta vähentää vaikean astman pahenemistiheyttä, kuten viitejäsenvaltio (Reference Member State, RMS) luonnosteli kohdissa 4.2 ja 5.1 tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän kokouksen jälkeen 19. lokakuuta 2007.

CHMP katsoi myyntiluvan haltijan vastauksen tukevan lisämuutoksia valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2. Tutkimuksessa MI-129 ei määritetty riittävää ensisijaista loppupistettä nykyisten astmaohjeiden mukaisesti. CHMP:tä arveluttivat myyntiluvan haltijan jatkuva tukeutuminen tutkimuksen MI-140 tuloksiin ja sen havaitut puutteet: 3 kuukauden lyhyen aikavälin tutkimus vähintään 6 kuukauden tutkimuksen sijasta, 320 µg:n vuorokausiannoksen puuttuminen ja vakavien pahenemisten paranemisen kyseenalainen arvo 640 µg:ta suurempien annosten osalta, joihin ei liittynyt keuhkojen toiminnan lisäparanemista. Lisäksi CHMP:tä arvelutti siirtyminen kohtalaisista tai suurista hengitettävien kortikosteroidien Alvesco-annoksista suurempiin, koska tämä ei sisältynyt alkuperäiseen hakemukseen. Arvioinnin tuloksena CHMP katsoi, että tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän kokouksen päätteeksi ehdotettu kohdan 4.2 sanamuoto riittäisi jatkossakin seuraavin muutoksia:

Suosittelava Alvesco-annos on 160 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, mikä saa astman hallintaan suurimmalla osalla potilaista. Vaikeaa astmaa sairastavilla 12 viikon tutkimus on kuitenkin osoittanut, että 640 µg:n vuorokausiannos (320 µg kahdesti vuorokaudessa) vähentää pahenemistiheyttä mutta ilman keuhkojen toiminnan paranemista (ks. kohta 5.1).

Lisäksi myyntiluvan haltija myöntyi sanamuodon muuttamiseen kohdassa 5.1 niin, että se sisältää tarkempaa tietoa M1 140 -tutkimuksesta ja tuo esiin sen, että siklesonidiannosten 160 µg/päivässä ja 640 µg/päivässä välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero taudin pahenemisen esiintyvyydessä tutkimuksen ensimmäisen päivän jälkeen. Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän kokouksen jälkeen myös pakkausselosteen ehdotettua sanamuotoa muutettiin valmisteyhteenvedon

muutoksia vastaavasti. Pakkausselosteen muutoksiin sisältyy huomautus Alvescon annostuksen lisäämisestä 640 mikrogrammaan päivässä otettuna kahdesti päivässä 320 mikrogramman annoksina lyhytkestoisesti potilailla, joiden astmaoireet pahenevat. Tässä huomautuksessa viitataan kuitenkin myös sellaisten käytettävissä olevien tietojen puuttumiseen, jotka vahvistaisivat sen, että tästä olisi hoidollista lisähyötyä 3 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen, jolloin enimmäisannostusta on käytetty.

3. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin selittämään erilaiset toteuttamiskelpoiset tieteelliset lähestymistavat sellaisen huolellisesti suunnitellun tutkimuksen suorittamiseksi, jossa verrataan 160, 320 ja 640 µg:n annoksia, jotta voidaan selvittää 160 µg:n annoksen tehokkuus- ja turvallisuussuhde 320 µg:n ja 640 µg:n annoksiin verrattuna vakavaa astmaa sairastavilla potilailla. Tällaisen tutkimuksen on noudatettava Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma (CPMP/EWP/2922/01) -julkaisun vaatimuksia.

CHMP katsoi, että myyntiluvan haltija on vastauksessaan tunnistanut sopivan kohderyhmän. Potilaita valvotaan osittain viimeisten GINA (Global Initiative for Asthma) -ohjeiden mukaisesti. Hoitojakso ja ensisijainen loppupiste vaikuttavat riittävältä suurempien siklesonidiannosten potentiaalisen hyödyn mittaamista varten. Tilastollisesti merkittäviä eroja kaikkien annosten välillä osoittavaa A-tutkimusta pidetään sopivimpana tilastollisesta ja kliinisestä näkökulmasta. Ehdotetusta kokeesta (johon viitataan B-skenaariona) pitäisi saada kaikki tiedot, joita hakija tarvitsee hakeakseen valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2 muutosta, jossa suositeltaisiin suurempia siklesonidiannoksia, kuten myyntiluvan haltija ehdottaa.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2 ehdotettua sanamuotoa on muutettu tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän kokouksen päätteeksi niin, että siitä ilmenee 12 viikon tutkimuksen osoittaneen, että vaikeaa astmaa sairastaville annettu 640 µg:n vuorokausiannos (320 µg kahdesti vuorokaudessa) vähentää pahenemistiheyttä mutta ilman keuhkojen toiminnan paranemista.

- Valmisteyhteenvedon kohtaan 5.1 ehdotettua sanamuotoa on muutettu tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän kokouksen päätteeksi niin, että siinä on tarkempaa tietoa M1 140 -tutkimuksesta.

- Pakkausselosteen kohtiin 3, 4 ja 5 ehdotettua sanamuotoa on muutettu tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän kokouksen päätteeksi vastaavasti.

- Myyntiluvan haltija on ehdottanut sopivaa tutkimusta, joka ratkaisisi kysymyksen 320 ja 640 µg:n vuorokausiannosten pitkäaikaisesta käytöstä.

CHMP suosittelee myyntiluvan myöntämistä Alvescolle ja sen rinnakkaisnimille edellyttäen tuotetietojen asiaankuuluviin kohtiin tehtyjä muutoksia ja tiettyjen sitoumusten noudattamista. Tarkistettu valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste on esitetty Alvescosta ja sen rinnakkaisnimistä annetun lausunnon liitteessä III (katso liite I). Myyntiluvan ehdot määritellään liitteessä IV.

Hakijaa tai myyntiluvan haltijaa pyydetään sitoutumaan tieteellisten neuvojen hankkimiseen sopivan tutkimussuunnitelman tai suunnitelmien laatimiseksi ja toteuttamiseksi, jotta hän voisi toimittaa lisätietoja suurempien Alvesco-annosten käytöstä vakavan astman hallinnassa.

LIITE III

MUUTOKSET VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

VALMISTEYHTEENVEDON OLEELLISIIN KOHTIIN TEHTÄVÄT MUUTOKSET

Voimassa oleva valmisteyhteenveto on koordinaatioryhmän menettelystä saatu viimeisin versio, ja siihen on tehty seuraavat muutokset:

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan inhalaatiokäyttöön.

Annostelusuositus aikuisille ja nuorille:

Alvescon suositeltu annos on 160 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, millä saavutetaan astman hoitotasapaino suurimmalle osalle potilaista. Vaikeaa astmaa sairastaville tehty 12 viikon tutkimus kuitenkin osoitti, että 640 mikrogramman vuorokausiannos (320 mikrogrammaa kahdesti vuorokaudessa) saa aikaan pahenemisvaiheiden määrän harvenemisen, vaikka keuhkojen toiminta ei paranekaan (ks. kohta 5.1).

5.1 Farmakodynamiikka

Siklesonidi sitoutuu pienellä affiniteetilla glukokortikoidireseptoriin. Kerran päivässä inhaloitu siklesonidi muuttuu entsyymaattisesti keuhkoissa päämetaboliitiksi (C21-des-metyylipropionyyliklesonidi), jolla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus ja jota siitä syystä pidetään aktiivisena metaboliittina.

Neljässä kliinisessä tutkimuksessa siklesonidin on todettu vähentävän yliherkkien potilaiden hengitysteiden hyperreaktiivisuutta adenosiniinimonofosfaatille. Maksimaalinen teho havaittiin käytettäessä 640 mikrogramman annosta. Toisessa tutkimuksessa seitsemän päivän siklesonidiesilääkitys hillitsi merkittävästi välittömiä ja viivästyneitä reaktioita inhaloidulle allergeenille. Inhaloidun siklesonidin todettiin myös hillitsevän tulehdussolujen (eosinofiilien kokonaismäärä) ja tulehduksen välittäjien määrän lisääntymistä ysköksessä.

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin 7-päiväisen hoidon jälkeen 26: n aikuisen astmapotilaan plasman 24 tunnin kortisolin AUC-arvoja. Siklesonidi 320, 640 ja 1280 mikrogrammaa/vrk ei tilastollisesti merkittävästi laskenut plasman kortisolin 24 tunnin keskiarvoja (AUC(0-24)/24 t) eikä annoksesta riippuvaa vaikutusta todettu.

Kliinisessä tutkimuksessa siklesonidia annettiin 320 mikrogrammaa /vrk tai 640 mikrogrammaa /vrk 12 viikon ajan 164 aikuisella mies- ja naispuolisella astmapotilaalla. Kosyntropiinistimulaation (1 ja 250 mikrogrammaa) jälkeen ei todettu mitään merkittäviä muutoksia plasman kortisolitasoissa lumelääkkeeseen verrattuna.

Aikuisille ja nuorille suoritetuissa lumelääkekontrolloiduissa 12 viikon kaksoissokkotutkimuksissa siklesonidin todettiin parantavan keuhkojen toimintaa mitattuna FEV1:llä ja PEF:llä, astmaoireiden lievittymisellä ja inhaloidun beeta-2-agonistin tarpeen vähenemisellä.

12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa oli 680 vaikeaa astmaa sairastavaa potilasta, joita oli aiemmin hoidettu flutikasonipropionaatilla (500 - 1000 mikrogrammaa/vrk) tai vastaavalla. Heistä 87,3 %:lle ja 93,3 %:lle ei ilmennyt astman pahenemisvaiheita hoidon aikana, kun heille annettiin 160 tai vastaavasti 640 mikrogrammaa siklesonidia. 12 viikon tutkimusjakson lopussa tulokset osoittivat tilastollisesti merkitsevän eron siklesonidin 160 mikrogramman ja 640 mikrogramman vuorokausiannosten välillä, kun tarkasteltiin ensimmäisen tutkimuspäivän jälkeen esiintyneitä pahenemisvaiheita: 43/339 potilasta (= 12,7 %) 160 mikrogrammaa/vrk saaneessa ryhmässä ja 23/341 potilasta (6,7 %) 640 mikrogrammaa/vrk saaneessa ryhmässä (riskisuhde = 0,526; p = 0,0134). Molemmilla siklesonidiannoksilla saatiin vertailukelpoiset FEV1-arvot 12 viikon kuluttua. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin 3,8 %:lla ja 5 %:lla potilaista, joille oli annettu 160 tai vastaavasti 640 mikrogrammaa siklesonidia/vrk. Vaikeaa astmaa sairastaville potilaille ei ole tehty tutkimuksia,

joissa olisi vertailtu 160 mikrogramman, 320 mikrogramman ja 640 mikrogramman vuorokausiannoksia.

MYyntIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN OLEELLISIIN KOHTIIN TEHTÄVÄT MUUTOKSET

Voimassa olevat myyntipäällysmarkinnat ovat koordinaatioryhmän menettelystä saatu viimeisin versio.

PAKKAUSSELOSTEEN OLEELLISIIN KOHTIIN TEHTÄVÄT MUUTOKSET

Voimassa oleva pakkausseloste on koordinaatioryhmän menettelystä saatu viimeisin versio, ja siihen on tehty seuraavat muutokset:

PAKKAUSSELOSTE

Alvesco 40, 80, 160 mikrog/annos inhalaatiosumute, liuos Siklesonidi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa:

1. Mitä Alvesco on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Alvescoa (Tämä kappale sisältää turvallisuutesi kannalta tärkeää tietoa.)
3. Miten Alvescoa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Alvescon säilyttäminen
6. Muuta tietoa

3. MITEN ALVESCOA KÄYTETÄÄN

Käytä tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

- Jos olet juuri aloittanut tämän lääkkeen käyttämisen kortikosteroiditablettien sijasta tai niiden lisäksi, ks. kohta 2 Kortikosteroiditabletteja käyttävät potilaat.

Miten paljon Alvescoa minun tulee ottaa päivittäin?

Lääkärisi on kertonut Sinulle, kuinka paljon lääkettä Sinun tulee ottaa päivittäin. Tämä riippuu yksilöllisestä tarpeestasi.

- Alvescon suositeltu annos on 160 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa, millä saavutetaan astman hoitotasapaino suurimmalla osalla potilaista.
- Joillakin potilailla annoksen vähentäminen 80 mikrogrammaan kerran vuorokaudessa saattaa olla sopiva annos astman hoitotasapainon tehokkaaseen ylläpitoon.
- Alvesco-annoksen lisääminen saattaa olla tarpeen vaikeaa astmaa sairastavalla potilailla. Annos voi olla korkeintaan 640 mikrogrammaa vuorokaudessa, kahtena 320 mikrogramman osa-annoksena, mutta ei ole olemassa tietoa, joka vahvistaisi näiden suurempien annosten lisätehon kolmen kuukauden jälkeen.

Tarvittaessa lääkärisi määrää Sinulle myös kortikosteroiditabletteja ja/tai tulehduksen yhteydessä antibiootin.

- Lääkärisi sovittaa annoksesi niin, että käyttämäsi määrä on pienin mahdollinen pitämään astmasi hallinnassa.
- Sinun tulisi alkaa huomata oireidesi (hengityksen vinkuminen, puristava tunne rinnassa ja yskä) helpottumista 24 tunnin kuluttua.

Milloin käytän Alvesco-inhalaattoriani?

Useimmissa tapauksissa inhalaattoria käytetään joko aamulla tai illalla – yksi tai kaksi suihkeannosta kerran vuorokaudessa. Noudata lääkärin ohjeita hyvin huolellisesti. On tärkeää ottaa Alvescoa säännöllisesti joka päivä, vaikka voitisi olisi parempi.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Alvescokin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Alvescolla todetut haittavaikutukset ovat yleensä lieviä. Useimmissa tapauksissa voit jatkaa hoitoasi. Haittavaikutukset, joita voit kokea, ovat:

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (ilmenee todennäköisesti harvemmallalla kuin yhdellä 10 000 potilaasta):

Välittömät tai viivästyneet yliherkkyyssreaktiot, kuten huulten, kielen ja kurkun turpoaminen (angioedeema). Potilaiden, jotka kokevat näitä haittavaikutuksia, tulee lopettaa lääkkeen käyttö ja mennä välittömästi lääkärihoitoon.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (ilmenee todennäköisesti harvemmallalla kuin yhdellä sadasta potilaasta):

- käheys, lääkesumutteen oton jälkeinen yskä, hengityksen vinkumisen lisääntyminen inhalaation jälkeen
- paha maku suussa, kirvely, tulehdus, ärsytys, suun tai kurkun kuivuus
- kutinaa ja punoitusta aiheuttava ihottuma ja/tai ekseema.

Alvesco saattaa vaikuttaa elimistön normaaliin kortikosteroidituotantoon. Tätä todetaan yleensä potilailla, jotka käyttävät suuria annoksia pitkään. Näihin vaikutuksiin saattaa kuulua

- nuorten kasvun hidastuminen
- luuston haurastuminen
- silmän mykiön mahdollisen sumenemisen (harmaakaihi) aiheuttama näön hämärtyminen
- normaalia korkeamman silmäpaineen (viherkaihi) aiheuttama näön heikkeneminen
- kuukasvot, yläkehon lihominen sekä käsivarsien ja jalkojen oheneminen (Cushingin oireyhtymän kaltaiset piirteet tai Cushingin oireyhtymä).

Lääkärin tulisi seurata säännöllisesti pitkäaikaista hoitoa saavien nuorten pituutta. Jos kasvu hidastuu, lääkärisi varmistaa, että käytät pienintä mahdollista annosta, jolla astma pysyy tehokkaasti hallinnassa.

Kortikosteroiditabletit voivat aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia kuin kortikosteroidi-inhalaattori, kuten Alvesco. Jos olet ottanut steroiditabletteja ennen Alvescoa tai sen kanssa, näiden haittavaikutusten riski säilyy jonkin aikaa. Säännöllisin lääkärintarkastuksin voidaan varmistaa, että käytät Sinulle oikeaa Alvesco-annosta. Säännöllisin lääkärintarkastuksin pitäisi myös tunnistaa mahdolliset haittavaikutukset varhaisessa vaiheessa ja estää niiden pahenemista.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. ALVESCON SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säiliö sisältää paineistettua nestettä. Älä altista yli 50°C lämpötiloille. Säiliötä ei saa puhkaista.

Useimpien sumutemuotoisten painesäiliössä säilytettävien lääkevalmisteiden tavoin tämän lääkevalmisteen terapeuttinen vaikutus saattaa heiketä säiliön ollessa kylmä. Alvesco vapauttaa kuitenkin yhtäläisiä annoksia miinus 10°C – plus 40°C:n lämpötilassa.

Älä käytä inhalaattoriasi myyntipäällysmerkinnöissä ja pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Jos lääkärisi päättää lopettaa hoidon tai jos inhalaattori on tyhjä, palauta se apteekkiin turvallista hävittämistä varten. Tämä on tärkeää, sillä säiliöön saattaa jäädä lääkejäämiä, vaikka se vaikuttaisikin tyhjältä. Säiliötä ei saa puhkaista, rikkoa eikä polttaa, vaikka se vaikuttaisikin tyhjältä.

LIITE IV
MYYNTILUVAN/MYYNTILUPIEN EHDOT

LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEN JA TEHOKKAAN KÄYTÖN EHDOT, MUKAAN LUKIEN LÄÄKETURVATOIMINTA

Viitejäsenvaltion koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavat ehdot:

- Hakijaa tai myyntiluvan haltijan edellytetään sitoutuvan tieteellisen neuvonnan hankkimiseen sopivan tutkimussuunnitelman tai suunnitelmien laatimiseksi ja toteuttamiseksi voidakseen toimittaa lisätietoja suurempien Alvesco-annosten käytöstä vaikeaan astman hallinnassa.