

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGER(S), HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Oostenrijk		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Oostenrijk		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Oostenrijk		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Oostenrijk		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Oostenrijk		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
België	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 40 microgram, aërosol, oplossing	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
België	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 80 microgram, aërosol, oplossing	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
België	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 160 microgram, aërosol, oplossing	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Bulgarije		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Bulgarije		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Bulgarije		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Cyprus		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 micrograms Inhaler	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Cyprus		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 micrograms Inhaler	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Cyprus		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 micrograms Inhaler	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Tjechië	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Tjechië	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Denemarken	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Denemarken	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Denemarken	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Estland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Estland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Estland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Finland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Finland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Finland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Frankrijk		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Frankrijk		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Frankrijk		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Duitsland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Duitsland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Duitsland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Griekenland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 80 mcg/Dose	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Griekenland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 160 mcg/Dose	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Griekenland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 80 mcg/Dose	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Griekenland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 160 mcg/Dose	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Griekenland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 80 mcg/Dose	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Griekenland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 160 mcg/Dose	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Hongarije	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Hongarije	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Hongarije	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
IJsland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 innúdalyf	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
IJsland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 innúdalyf	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
IJsland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 innúdalyf	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Ierland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation solution	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Ierland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation solution	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Ierland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation solution	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Italië		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Italië		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Letland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 inhalators	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Letland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 inhalators	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Letland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 inhalators	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Litouwen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Litouwen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Litouwen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Luxemburg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 40 Aërosol doseur	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Luxemburg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 80 Aërosol doseur	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Luxemburg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 160 Aérosol doseur	160 µg	Aérosol, oplossing	Voor inhalatie
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Aérosol, oplossing	Voor inhalatie
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Aérosol, oplossing	Voor inhalatie
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Aérosol, oplossing	Voor inhalatie
Nederland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalator	40 µg	Aérosol, oplossing	Voor inhalatie
Nederland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalator	80 µg	Aérosol, oplossing	Voor inhalatie
Nederland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalator	160 µg	Aérosol, oplossing	Voor inhalatie
Noorwegen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	40 µg	Aérosol, oplossing	Voor inhalatie
Noorwegen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	80 µg	Aérosol, oplossing	Voor inhalatie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Noorwegen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Polen	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 40	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Polen	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 80	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Polen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inalador	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inalador	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inalador	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Roemenië	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Roemenië	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Roemenië	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Slowakije	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalátor	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Slowakije	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalátor	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Slowakije	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalátor	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Slovenië	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Slovenië	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Slovenië	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Spanje		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 mcg solución para inhalación en envase a presión	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Spanje		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 mcg solución para inhalación en envase a presión	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Spanje		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 mcg solución para inhalación en envase a presión	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Zweden	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg/dos	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Zweden	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg/dos	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Zweden	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg/dos	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Verenigd Koninkrijk	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Verenigd Koninkrijk	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie
Verenigd Koninkrijk	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Aërosol, oplossing	Voor inhalatie

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING(EN) VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN ALVESCO EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Ciclesonide is een glucocorticoïd dat gebruikt wordt om obstructieve aandoeningen van de luchtwegen te behandelen. Alvesco 40 inhalator, 80 inhalator en 160 inhalator zijn middelen die ciclesonide bevatten, afgegeven in een onder druk gebrachte dosisinhalator die ethanol-hydrofluoroalkaan-134A als drijfgas bevat. De inhalator is een aluminium bus die 120 doses bevat van 40 µg, 80 µg of 160 µg ex actuator, hetgeen overeenkomt met 50, 100 of 200 µg per puf, ex valve. Dit geneesmiddel is voorgelegd krachtens artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG.

Tijdens de wederzijdse-erkenningsprocedure waren de regelgevende instanties van Frankrijk van mening dat het middel op grond van de veiligheid en de werkzaamheid het mogelijk ernstige risico voor de volksgezondheid verhoogde.

Wat betreft deze aanvraag zijn de volgende kwesties naar voren gebracht:

1. De risico-batenanalyse van het gebruik van hogere doses ciclesonide bij de behandeling van patiënten met ernstig astma daar de ondersteunende informatie, geïnterpreteerd overeenkomstig de CHMP-richtsnoeren, de goedkeuring van regelmatige dagelijkse doses van meer dan 160 microgram in de behandelpopulaties niet toestaan.

Het CHMP verwees naar de 'Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma CPMP/EWP/2922/01' en was van mening dat de vergunninghouder de opname van 320µg/dag en 640µg/dag ciclesonide onvoldoende had gerechtvaardigd. De gegevens die in het antwoord zijn gepresenteerd, bevestigden slechts dat gegevens omtrent het bereik van de werkzame dosis die 160, 320 en 640 µg/dag vergeleken, ontbraken. Bovendien toonde geen enkel door de vergunninghouder voorgelegde studie bij astmapatiënten een significante verbetering van FEV1 bij een dosis van meer dan 160 µg/dag.

2. De wetenschappelijke grondgedachte achter het afwijkende oordeel over de voorgestelde formulering van type II-wijzigingen van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) over de dosiseffectiviteit van ciclesonide inzake de verlaging van de frequentie van exacerbaties bij ernstig astma zoals voorgesteld door de rapporterende lidstaat (RMS) op 19 oktober 2007 na de CMDh-hoorzitting in de rubrieken 4.2 en 5.1 van de SPC.

Het CHMP heeft het antwoord van de vergunninghouder om de aanvullende wijzigingen van rubriek 4.2 van de SPC te ondersteunen in overweging genomen. Voor studie MI-129 werd geen adequaat primair eindpunt in overeenstemming met de huidige richtsnoeren voor astma gedefinieerd. Het CHMP was bezorgd over het feit dat de vergunninghouder bleef vertrouwen op de resultaten van studie MI-140 ondanks de erkende tekortkomingen ervan: een kortetermijnstudie van drie maanden in plaats van minimaal zes maanden, het ontbreken van een 320 µg/d-arm en de betwistbare waarde van de verbetering van ernstige exacerbaties bij de hogere dosis van 640 µg/d zonder een verdere verbetering van de longfunctie. Bovendien was het CHMP bezorgd over de introductie van het begrip 'overschakelen van een gematigde tot hoge dosis inhalatiecorticosteroïden op hogere doses Alvesco', aangezien dit begrip in de oorspronkelijke aanvraag niet voorkwam. Als conclusie van de beoordeling was het CHMP van mening dat de voorgestelde formulering van rubriek 4.2 aan het eind van de CMDh-procedure met de volgende wijziging voldoende zou blijven:

De aanbevolen dosis Alvesco is eenmaal daags 160 microgram, wat bij de meeste patiënten leidt tot astmacontrole. Een twaalfweekse studie heeft echter aangetoond dat een dosis van 640 µg/d (gegeven als tweemaal daags 320 µg/d) bij patiënten met ernstig astma een vermindering van de frequentie van de exacerbaties heeft laten zien, maar zonder een verbetering van de longfunctie (zie rubriek 5.1).

Bovendien heeft de vergunninghouder ermee ingestemd om de voorgestelde formulering voor rubriek 5.1 zo te wijzigen dat er nadere bijzonderheden over studie M1 140 in voorkomen en erop gewezen wordt dat er met betrekking tot het optreden van een exacerbatie na de eerste dag van de studie een statistisch significant verschil tussen de doses van 160 µg/dag en 640 µg/dag ciclesonide bestaat. De voorgestelde tekst van de bijsluiter aan het einde van de CMDh-procedure werd ook in overeenstemming met de wijzigingen van de SPC aangepast. Tot de wijzigingen van de bijsluiter hoort o.a. een opmerking over een kortstondige verhoging van de doses Alvesco tot maximaal 640 µg/dag (toegediend als 320 µg/dag, tweemaal daags) bij patiënten bij wie een verslechtering van de astmasymptomen optreedt. In dit verband wordt er echter op gewezen dat er niet voldoende gegevens zijn om te kunnen bevestigen dat deze behandelwijze na drie maanden met de hoogst beschikbare dosis een extra therapeutische werking heeft.

3. De vergunninghouder is gevraagd om de verschillende haalbare wetenschappelijke methoden toe te lichten voor het verrichten van een goed opgezette studie waarin de doses van 160 µg, 320 µg en 640 µg met elkaar worden vergeleken teneinde de werkzaamheid/veiligheidsverhouding van een dosis van 160 µg ten opzichte van de dosis van 320 µg en van 640 µg bij patiënten met ernstig astma toe te lichten. Een dergelijke studie moet voldoen aan de 'Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma CPMP/EWP/2922/01'.

Het CHMP was van mening dat de vergunninghouder in zijn antwoord een haalbare doelpopulatie van patiënten had geïdentificeerd. Deze patiënten worden gedeeltelijk gecontroleerd overeenkomstig de laatste GINA-richtsnoeren. De behandelperiode en het primaire eindpunt lijken voldoende om het mogelijke voordeel van hogere doses ciclesonide te kunnen beoordelen. Vanuit een statistisch en klinisch standpunt wordt een studie die zo opgezet is dat een statistisch significant verschil tussen alle doses kan worden aangetoond, als het meest geëigend beschouwd. De klinische proef (voorgesteld als scenario B) behoort alle informatie op te leveren, die de aanvrager nodig heeft voor het aanvragen van een wijziging van rubriek 4.2 van de SPC, die een aanbeveling omvat om hogere doses ciclesonide te gebruiken, zoals voorgesteld door de vergunninghouder.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat,

- de voorgestelde formulering voor rubriek 4.2 van de SPC aan het eind van de CMDh-procedure gewijzigd is om weer te geven dat een twaalfweekse studie heeft aangetoond dat bij patiënten met ernstig astma een dosis van 640 µg/d (gegeven als tweemaal daags 320 µg/d) een vermindering heeft getoond van de frequentie van de exacerbaties, maar zonder een verbetering van de longfunctie;
- de voorgestelde formulering voor rubriek 5.1 van de SPC aan het eind van de CMDh-procedure zodanig gewijzigd is, dat er nadere bijzonderheden over studie M1 140 in voorkomen;
- de voorgestelde bewoording voor de rubrieken 3, 4 en 5 van de bijsluiter aan het eind van de CMDh-procedure dienovereenkomstig gewijzigd zijn;
- de vergunninghouder een adequate studie heeft voorgesteld, dat de openstaande kwestie met betrekking tot het langetermijngebruik van dagelijks 320 µg en 640 µg zou kunnen oplossen,

heeft het CHMP aanbevolen om de vergunning(en) voor het in de handel brengen van Alvesco en aanverwante namen te verlenen, waarbij de relevante rubrieken van de productinformatie gewijzigd moeten worden en bepaalde verplichtingen moeten worden nagekomen. De herziene samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III van het advies inzake Alvesco en aanverwante namen (zie bijlage I). De voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel worden uiteengezet in bijlage IV.

De aanvrager/vergunninghouder is verzocht wetenschappelijk advies in te winnen over de mogelijkheden in verband met een passende onderzoeksopzet alsook dergelijke studie(s) te verrichten, om aanvullende informatie te kunnen verstrekken over de hogere dosis Alvesco bij de beheersing van ernstig astma.

ANNEX III

AANPASSINGEN AAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

**AANPASSINGEN DIE OPGENOMEN MOETEN WORDEN IN DE RELEVANTE DELEN
VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

De geldige Samenvatting van de Productkenmerken is de eindversie die tot stand is gekomen via de Coördinatiegroepprocedure, met de volgende aanpassing:

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het geneesmiddel is uitsluitend voor gebruik per inhalatie.

Dosisaanbevelingen voor volwassenen en adolescenten:

De aanbevolen dosering Alvesco is 160 microgram eenmaal daags wat leidt tot astmacontrole bij de meerderheid van patiënten. Echter, bij patiënten met ernstig astma heeft een 12 weken durende studie aangetoond dat een dosering van 640 microgram/dag (gegeven als 320 microgram tweemaal daags) vermindering van de frequentie van exacerbaties geeft, maar zonder verbetering van de longfunctie (zie rubriek 5.1).

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Ciclesonide toont een geringe bindingsaffiniteit met de glucocorticoïdreceptor. Na orale inhalatie wordt ciclesonide in de longen enzymatisch omgezet in de voornaamste metaboliet (C21-des-methylpropionyl-ciclesonide) die een krachtige anti-inflammatoire werking heeft en derhalve wordt beschouwd als de actieve metaboliet.

In vier klinische studies is aangetoond dat ciclesonide bij hyperreactieve patiënten de luchtweg hyperresponsiviteit op adenosinemonofosfaat vermindert met een maximaal effect dat wordt waargenomen bij de dosis van 640 microgram. Bovendien werd aangetoond dat de behandeling met geïnhaleerd ciclesonide de toename van ontstekingscellen (totale eosinofielen) en inflammatoire mediators in opgewekt sputum verminderde.

In een gecontroleerde studie werd de 24-uurs plasmacortisol AUC in 26 volwassen astma patiënten gedurende 7 dagen behandeling gemeten. Vergeleken met placebo, werd bij de behandeling met 320, 640 en 1280 microgram/dag geen statisch significante verlaging gezien van de 24 uren tijdsgemiddelden van plasmacortisol (AUC (0-24) /24 uur) noch was er een dosis afhankelijk effect te zien.

In een klinische studie waarbij 164 volwassen mannelijke en vrouwelijke astmatische patiënten betrokken waren, werd ciclesonide gegeven in doses van 320 microgram of 640 microgram/dag gedurende 12 weken. Na stimulatie met 1 en 250 microgram cosyntropine werden geen significante veranderingen in plasmacortisolspiegels waargenomen in vergelijking met placebo.

Dubbelblinde placebogecontroleerde studies met een duur van 12 weken bij volwassenen en adolescenten, hebben aangetoond dat behandeling met ciclesonide resulteerde in een verbeterde longfunctie, bepaald met behulp van FEV1 en expiratoire piekstroom, een verbeterde beheersing van astmasymptomen en een verminderde behoefte aan geïnhaleerde beta-2 agonist.

In een 12 weken durende studie met 680 ernstige astmapatiënten, die eerder met 500 – 1000 microgram fluticason propionaat per dag of equivalent werden behandeld, bleven 87,3 % en 93,3 % van de patiënten gedurende de behandeling met respectievelijk 160 of 640 microgram ciclesonide exacerbatievrij. Aan het eind van de 12 weken durende studie, toonden de resultaten een statistisch significant verschil tussen de doses ciclesonide van 160 microgram en 640 microgram per dag wat betreft het optreden van een exacerbatie, na de eerste dag van de studie: 43 patiënten /339 (= 12,7%) in de groep met 160 microgram per dag en 23 patiënten /341 (6,7%) in de groep met 640 microgram per dag (Hazard ratio =0,526; p = 0.0134). Beide doseringen ciclesonide resulteerden in vergelijkbare FEV1 waarden na 12 weken. Behandelinggerelateerde bijwerkingen werden gezien bij 3,8 % en 5 % van de patiënten die met respectievelijk 160 of 640 microgram ciclesonide per dag werden behandeld.

Er is geen studie uitgevoerd om de dagelijkse dosering van 160 microgram, 320 microgram en 640 microgram te vergelijken bij patiënten met ernstige astma.

**AANPASSINGEN DIE OPGENOMEN MOETEN WORDEN IN DE RELEVANTE DELEN
VAN DE ETIKETTERING**

De geldige etikettering is de finale versie die bekomen is tijdens de Coördinatiegroep procedure.

**AANPASSINGEN DIE OPGENOMEN MOETEN WORDEN IN DE RELEVANTE DELEN
VAN DE BIJSLUITER**

De geldige bijsluiter is de finale versie die bekomen is tijdens de Coördinatiegroep procedure.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Alvesco 40, 80 en 160 Inhalator, aërosol, oplossing Ciclesonide

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

De informatie **in deze bijsluiter** is als volgt gerangschikt:

1. Wat is Alvesco en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Alvesco gebruikt (dit gedeelte bevat belangrijke informatie voor uw veiligheid)
3. Hoe wordt Alvesco gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Alvesco
6. Aanvullende informatie

3. HOE WORDT ALVESCO GEBRUIKT

Volg bij het gebruik van dit geneesmiddel nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

- Als u pas bent begonnen met het gebruik van dit geneesmiddel als vervanging van of naast het gebruik van corticosteroïdtabletten, raadpleeg dan rubriek 2, Patiënten die al corticosteroïdtabletten gebruiken.

Hoeveel Alvesco moet ik elke dag gebruiken?

Uw arts heeft met u besproken hoeveel van dit geneesmiddel u elke dag moet gebruiken. Dit is afhankelijk van hoeveel u persoonlijk nodig heeft.

- De aanbevolen dosering Alvesco is 160 microgram eenmaal daags, wat leidt tot astmacontrole bij de meerderheid van patiënten.
- Bij sommige patiënten kan de dosis worden verlaagd tot 80 microgram eenmaal daags, waarmee hun astma goed onder controle kan worden gehouden.
- Een hogere dosering van Alvesco kan voor een korte periode noodzakelijk worden bij patiënten bij wie hun astmasymptomen veel ernstiger worden. Dit kan tot 640 microgram per dag zijn, gegeven als 320 microgram tweemaal daags, er zijn echter geen gegevens beschikbaar die het toegevoegde therapeutisch effect na drie maanden met deze hogere doseringen bevestigen.

Indien nodig kan uw arts ook corticosteroïdtabletten voorschrijven en/of een antibioticum, in het geval van een infectie.

- Uw arts zal uw dosering instellen op de minimale hoeveelheid die nodig is om uw astma onder controle te houden.

- U moet binnen 24 uur een verbetering van uw symptomen (piepende ademhaling, druk op de borst en hoesten) beginnen waar te nemen.

Wanneer moet ik mijn Alvesco inhalator gebruiken?

In de meeste gevallen, 's ochtends of 's avonds - eenmaal per dag één of twee pufjes. Volg heel nauwkeurig de aanwijzingen van uw arts. Het is belangrijk dat u Alvesco regelmatig elke dag gebruikt, zelfs als u zich beter voelt.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Alvesco bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De bijwerkingen die bij Alvesco worden waargenomen zijn gewoonlijk mild. In de meeste gevallen kunt u de behandeling voortzetten. De bijwerkingen die u kunt krijgen, zijn:

Bijwerkingen die zeer zelden voorkomen (bij minder dan 1 op de 10.000 behandelde patiënten):
Onmiddellijke of vertraagde overgevoeligheidsreacties zoals zwelling van de lippen, tong en keelholte (angio-oedeem). Bij optreden van deze symptomen moeten patiënten met het gebruik van het geneesmiddel stoppen en onmiddellijk medische hulp zoeken.

Bijwerkingen die soms voorkomen (bij minder dan 1 op de 100 behandelde patiënten):

- heesheid, hoesten na de inhalatie, toename van piepende ademhaling na de inhalatie
- slechte smaak, branderig gevoel, ontsteking, irritatie, droge mond of keel
- huiduitslag en/of eczeem, die jeuk en roodheid veroorzaakt.

Alvesco kan de normale productie van corticosteroïden in uw lichaam negatief beïnvloeden. Dit wordt gewoonlijk waargenomen bij patiënten die gedurende lange tijd hoge doses gebruiken. Deze bijwerkingen die zelden voorkomen kunnen zijn:

- afname van de groeisnelheid bij jongvolwassenen
- het brozer worden van de botten
- mogelijke vertroebeling van de ooglenzen (grijze staar), waardoor men wazig gaat zien.
- verminderd gezichtsvermogen als gevolg van abnormaal hoge druk in het oog (glaucoom)
- vollemaansgezicht, gewichtstoename in het bovenlichaam en dunner wordende armen en benen (Cushing-achtige kenmerken of syndroom van Cushing)

De lengte van jongvolwassenen die lange tijd behandeld worden, moet regelmatig door hun arts worden gecontroleerd. Als de groeisnelheid vertraagd is, zal uw arts uw behandeling indien mogelijk aan de laagste dosis aanpassen waarbij efficiënte controle van de astma gehandhaafd wordt.

Corticosteroïdtabletten kunnen meer bijwerkingen hebben dan een inhalatiecorticosteroïd zoals Alvesco. Als u steroïdtabletten heeft gebruikt voordat u Alvesco ging gebruiken, of deze tabletten gelijk met Alvesco gebruikt, kan de kans op bijwerkingen van de tabletten nog een bepaalde tijd aanhouden. Regelmatige controles door uw arts verzekeren dat u de voor u juiste dosis Alvesco gebruikt. Door regelmatige controles zullen ook eventuele bijwerkingen in een vroeg stadium worden herkend, waardoor de kans dat deze verergeren kleiner wordt.

Denk aan het volgende:

De verwachte voordelen van uw geneesmiddel zijn gewoonlijk groter dan de kans dat u schadelijke bijwerkingen zult ondervinden.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U ALVESCO

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

De container bevat een vloeistof die onder druk staat. Niet bewaren boven 50°C.

De container mag niet worden doorboord, gebroken of verbrand, zelfs niet wanneer hij lijkt leeg te zijn.

Zoals het geval is bij de meeste geïnhaleerde geneesmiddelen in containers onder druk, kan de genezende werking van dit geneesmiddel verminderen wanneer de container koud is. Alvesco levert echter een gelijke dosis af bij temperaturen van -10°C tot +40°C.

Gebruik uw inhalator niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket en op de doos na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Als uw arts besluit om de behandeling te stoppen of als de inhalator leeg is, breng de inhalator dan terug naar de apotheek voor een veilige verwerking ervan. Dit is belangrijk omdat er sporen van het geneesmiddel in de container kunnen achterblijven, zelfs als u de indruk hebt dat deze leeg is.

BIJLAGE IV

**VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

**VOORWAARDEN DIE ALS WEZENLIJK WORDEN BESCHOUWD VOOR HET VEILIG
EN WERKZAAM GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL, WAARONDER
GENEESMIDDELENBEWAKING**

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen ervoor zorgen dat de volgende voorwaarden door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen worden vervuld:

- De aanvrager/vergunninghouder is verzocht wetenschappelijk advies in te winnen over de mogelijkheden in verband met een passende onderzoeksopzet alsook dergelijke studie(s) te verrichten, om aanvullende informatie te kunnen verstrekken over de hogere dosis Alvesco bij de beheersing van ernstig astma.