

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ,
CONCENTRAȚIILE, CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTELOR,
SOLICITANȚII, DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Austria		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Austria		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Austria		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Austria		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Austria		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Belgia	Nycomed Belgia s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 40 microgram, aërosol, oplossing	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Belgia	Nycomed Belgia s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 80 microgram, aërosol, oplossing	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Belgia	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 160 microgram, aërosol, oplossing	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Bulgaria		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Bulgaria		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Bulgaria		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Cipru		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 micrograms Inhaler	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Cipru		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 micrograms Inhaler	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Cipru		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 micrograms Inhaler	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Republica Cehă	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Republica Cehă	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Danemarca	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Danemarca	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Danemarca	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Estonia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Estonia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Estonia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Finlanda	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Finlanda	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Finlanda	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Franța		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Franța		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Franța		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Germania	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Germania	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Germania	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Grecia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 80 mcg/Dose	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Grecia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 160 mcg/Dose	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Grecia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 80 mcg/Dose	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Grecia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 160 mcg/Dose	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Grecia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 80 mcg/Dose	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Grecia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 160 mcg/Dose	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Ungaria	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Ungaria	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Ungaria	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Islanda	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 innúdalyf	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Islanda	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 innúdalyf	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Islanda	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 innúdalyf	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Irlanda	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation solution	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Irlanda	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation solution	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Irlanda	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation solution	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Italia		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Italia		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Italia		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Letonia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 inhalators	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Letonia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 inhalators	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Letonia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 inhalators	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Lituania	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Lituania	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Lituania	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Luxemburg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 40 Aérosol doseur	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Luxemburg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 80 Aérosol doseur	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Luxemburg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 160 Aérosol doseur	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Olanda	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalator	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Olanda	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalator	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Olanda	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalator	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Norvegia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Norvegia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Norvegia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Polonia	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 40	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Polonia	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 80	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Polonia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Portugalia		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inalador	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Portugalia		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inalador	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Portugalia		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inalador	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
România	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
România	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
România	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Republica Slovacia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalátor	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Republica Slovacia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalátor	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Republica Slovacia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalátor	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Slovenia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Slovenia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Slovenia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Spania		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 mcg solución para inhalación en envase a presión	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Spania		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 mcg solución para inhalación en envase a presión	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie

<u>Statul membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Spania		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 mcg solución para inhalación en envase a presión	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Suedia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg/dose	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Suedia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg/dose	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Suedia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg/dose	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Marea Britanie	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Marea Britanie	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie
Marea Britanie	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Soluție de inhalat presurizată	Inhalatorie

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI (REZUMATELOR) CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI -PREZENTATE DE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A ALVESCO ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (a se vedea anexa I)

Ciclesonidul este un glucocorticoid utilizat pentru tratarea bolii obstructive pulmonare. - Alvesco 40 Inhaler, 80 Inhaler și 160 Inhaler sunt produse care conțin ciclesonid, sub formă de aerosol presurizat dozat care conține soluția etanolică de hidrofluoroalcan-134A drept propulsor. Dispozitivul de inhalare este un flacon de aluminiu care conține 120 de doze care eliberează 40 µg, 80 µg sau 160 µg, ceea ce corespunde unor valori măsurate pentru fiecare puf de 50, 100 sau 200 µg. Acest produs a fost prezentat în temeiul articolului 10 alineatul (1) din directiva 2001/83/CE.

În timpul procedurii de recunoaștere reciprocă, autoritățile de reglementare din Franța au considerat că produsul reprezintă un risc potențial sever asupra sănătății publice din motive de siguranță și eficacitate.

Au fost ridicate următoarele probleme privind această cerere:

1. Evaluarea raportului beneficiu-risc privind utilizarea dozelor mai mari de ciclesonid pentru tratarea astmului sever, ca date suplimentare, interpretate conform ghidurilor CHMP, nu permite autorizarea administrării zilnice regulate a dozelor peste 160 de micrograme la populația tratată.

CHMP a făcut referire la Nota pentru Îndrumarul asupra investigațiilor clinice a produselor medicamentoase pentru tratarea astmului, CPMP/EWP/2922/01, considerând că titularul autorizației de introducere pe piață nu a justificat corespunzător includerea dozelor de ciclesonid de 320 µg/zi și 640 µg/zi. Datele prezentate în răspuns au repetat doar faptul că nu există date privind dozele eficiente care să compare dozele de 160, 320 și 640 µg/zi. În plus, titularul autorizației de introducere pe piață nu a înaintat niciun studiu care să demonstreze că doza de 160 µg/zi a îmbunătățit semnificativ FEV1 starea pacienților astmatici.

2. Motivele științifice pentru diferențele de opinii în ceea ce privește modificările de tip II ale RCP privind eficacitatea dozelor de ciclesonid asupra reducerii frecvenței exacerbărilor astmului sever, așa cum se menționează în secțiunile 4.2 și 5.1 de către SMR, la data de 19 octombrie 2007, în urma audierii CMD(h) [Grupului de Coordonare a Procedurilor Descentralizate și de Recunoaștere Reciprocă (uman)].

CHMP a considerat că răspunsul titularului autorizației de introducere pe piață susține modificările suplimentare din secțiunea 4.2 a RCP. Studiul MI-129 nu a definit un obiectiv principal adecvat conform ghidurilor actuale pentru astm. CHMP și-a exprimat îngrijorarea privind încrederea în continuare a titularului autorizației de introducere pe piață în rezultatele studiului MI-140 și în deficiențele recunoscute ale acestuia: un studiu pe termen scurt de 3 luni în loc de minim 6 luni; lipsa grupului la care s-a administrat doza de 320 µg/zi; și valoarea discutabilă a îmbunătățirii exacerbărilor severe în urma administrării dozei mai mari de 640 µg, fără îmbunătățirea ulterioară a funcției pulmonare. În plus, CHMP și-a exprimat îngrijorarea cu privire la introducerea noțiunii de schimbare a dozelor inhalatorii moderate spre crescute de corticosteroizi cu doze mai mari de Alvesco, deoarece acest lucru nu se regăsește în prezentarea originală. Ca o concluzie a acestei evaluări, CHMP a considerat că formularea propusă pentru secțiunea 4.2 la sfârșitul audierii CMDh continuă să fie adecvată, cu următoarele modificări:

Doza recomandată de Alvesco este de 160 de micrograme o dată pe zi, care va controla astmul la majoritatea pacienților. Cu toate acestea, în astmul sever, un studiu de 12 săptămâni a arătat că doza de 640 µg/zi (administrată câte 320 µg de două ori pe zi) determină o reducere a frecvenței exacerbărilor, dar fără o îmbunătățire a funcției pulmonare (a se vedea secțiunea 5.1).

În plus, titularul autorizației de introducere pe piață a acceptat modificarea formulării pentru secțiunea 5.1 pentru a cuprinde mai multe detalii asupra studiului M1 140, pentru a indica că există o diferență

semnificativă statistic între doza de 160 micrograme/zi și 640 micrograme/zi ciclesonid în ceea ce privește apariția unei exacerbări după prima zi a studiului. Formularea propusă pentru prospect la sfârșitul CMDh a fost, de asemenea, modificată pentru a fi în acord cu modificările din RCP. Modificările din prospect includ o notă privind creșterea dozei de Alvesco până la 640 micrograme/zi, administrată de două ori pe zi în doze de 320 micrograme pentru o scurtă perioadă la pacienții cărora li se agravează simptomele de astm. Această notă se referă însă și la lipsa de informații disponibile de confirmare a faptului că această abordare are efecte terapeutice suplimentare după trei luni cu doza maximă disponibilă.

3. Titularului autorizației de introducere pe piață i s-a cerut să explice abordările științifice diferite posibile pentru realizarea unui studiu bine proiectat care compară dozele de 160 µg, 320 µg și 640 µg în scopul clarificării raportului eficacitate-siguranță pentru doza de 160 µg comparativ cu dozele de 320 µg și 640 µg la pacienții cu astm sever. Un astfel de studiu trebuie să respecte Nota pentru Îndrumarul asupra investigațiilor clinice a produselor medicamentoase pentru tratarea astmului, CPMP/EWP/2922/01.

CHMP a considerat că titularul autorizației de introducere pe piață a identificat în răspuns populația țintă posibilă de pacienți. Acești pacienți sunt parțial controlați conform celor mai recente orientări GINA. Perioada de tratament și obiectivul principal par a fi adecvate pentru a evalua beneficiul potențial al dozelor mari de ciclesonid. Un studiu care are ca scop demonstrarea diferențelor semnificative statistic dintre toate dozele este considerat cel mai adecvat din punct de vedere statistic și clinic. Studiul propus (numit scenariul B) ar trebui să ofere toate informațiile cerute de solicitant în scopul prezentării unei modificări a secțiunii 4.2 din RCP, ceea ce include recomandarea de utilizare a dozelor mai mari de ciclesonid, după cum a propus titularul autorizației de introducere pe piață.

CRITERII DE MODIFICARE A REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI

Întrucât:

- Formularea propusă pentru secțiunea 4.2 din RCP la sfârșitul procedurii CMDh a fost modificată pentru a evidenția că, pentru astmul sever, studiul de 12 săptămâni a arătat că doza de 640 µg/zi (administrată în doze de câte 320 µg de două ori pe zi) a demonstrat o reducere a frecvenței exacerbărilor, dar fără îmbunătățirea funcției pulmonare.
- Formularea propusă pentru secțiunea 5.1 din RCP la sfârșitul procedurii CMDh a fost modificată pentru a include mai multe detalii referitoare la studiul M1 140.
- Formularea propusă pentru secțiunile 3, 4 și 5 din prospect la sfârșitul procedurii CMDh a fost modificată în consecință.
- Titularul autorizației de introducere pe piață a propus un studiu adecvat care să clarifice problemele nerezolvate referitor la utilizarea pe termen lung a dozelor zilnice de 320 µg și 640 µg,

CHMP a recomandat acordarea autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață pentru Alvesco și denumirile asociate, cu modificări privind secțiunile relevante ale informațiilor despre produs și cu angajamentul ca acestea să fie realizate. Rezumatul revizuit al caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în anexa III a avizului pentru Alvesco și denumirile asociate (a se vedea anexa I). Condițiile acordării autorizației de introducere pe piață sunt prezentate în anexa IV.

Solicitantului/titularului autorizației de introducere pe piață i se cere să se angajeze să obțină consiliere științifică în ceea ce privește evaluarea unui design adecvat pentru un studiu și să realizeze un astfel de studiu (studii) pentru a pune la dispoziție informații suplimentare despre utilizarea dozelor mai mari de Alvesco pentru controlul astmului sever.

ANEXA III

AMENDAMENTE PRIVIND REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

**AMENDAMENTE CARE TREBUIE INCLUSE LA PUNCTELE RELEVANTE ALE
REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

Rezumatul caracteristicilor produsului acceptat este versiunea finală obținută în timpul procedurii grupului de coordonare, cu următoarele amendamente:

4.2. Doze și mod de administrare

Medicamentul este destinat exclusiv administrării inhalatorii.

Recomandările de dozaj pentru adulți și adolescenți:

Doza recomandată de Alvesco este de 160 micrograme o dată pe zi, ducând la obținerea controlului astmului bronșic la majoritatea pacienților. La pacienții cu astm bronșic sever, un studiu de 12 săptămâni a arătat că o doză de 640 micrograme pe zi (administrată ca 320 micrograme de 2 ori pe zi) a demonstrat reducerea frecvenței exacerbărilor dar fără îmbunătățirea funcției pulmonare (vezi pct. 5.1).

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Ciclesonida are o afinitate mică de legare pe receptorii glucocorticoizilor. După inhalare orală, ciclesonida este transformată enzimatic în plămâni în metabolitul principal (C21-demetilpropionil-ciclesonida), care are o pronunțată activitate antiinflamatorie, ca urmare fiind considerat metabolitul activ.

În patru studii clinice, ciclesonida a demonstrat, la pacienții cu hiperreactivitate bronșică, reducerea hiperresponsivității căilor aeriene la adenozin monofosfat, cu efect maxim observat la doza de 640 micrograme. Într-un alt studiu, pre-terapia cu ciclesonide timp de 7 zile, a diminuat semnificativ fazele de reacție inițială și întârziată după administrarea de alergen inhalator. Terapia cu ciclesonide inhalator a demonstrat diminuarea creșterii numărului celulelor inflamatoare (eozinofile totale) și diminuarea mediatorilor inflamației în sputa indusă.

Un studiu controlat a comparat ASC în 24 ore a cortizolului plasmatic la 26 pacienți adulți cu astm bronșic după 7 zile de tratament. Comparativ cu placebo, tratamentul cu ciclesonidă 320, 640 și 1280 micrograme pe zi nu a scăzut semnificativ media pe 24 de ore a cortizolului plasmatic (ASC(0-24)/24 ore) și nici nu a fost observat un efect dependent de doză.

Într-un studiu clinic la 164 pacienți adulți cu astm bronșic, bărbați și femei, ciclesonida a fost administrată în doze de 320 sau 640 micrograme pe zi timp de 12 săptămâni. După stimularea cu 1 și 250 micrograme cosintropin nu au fost observate modificări semnificative ale concentrației plasmatice de cortizol, comparativ cu placebo.

Un studiu dublu-orb placebo-controlat efectuat timp de 12 săptămâni la adulți și adolescenți a arătat că tratamentul cu ciclesonidă determină o îmbunătățire a funcției pulmonare măsurată prin FEV₁ și flux expirator maxim, îmbunătățește controlul simptomelor și scade necesitatea utilizării beta-2 agonștilor inhalatori.

Într-un studiu cu durată de 12 săptămâni la 680 pacienți cu astm bronșic sever, tratați anterior cu 500-1000 micrograme pe zi propionat de fluticazonă sau echivalent, 87,3% și 93,3% din pacienți nu au prezentat acutizări în timpul tratamentului cu ciclesonidă 160 sau respectiv 640 micrograme. La sfârșitul perioadei de 12 săptămâni, rezultatele au arătat o diferență semnificativă statistic între dozele de 160 și 640 micrograme pe zi de ciclesonidă în ceea ce privește acutizările după prima zi de studiu: 43 pacienți/339(=12,7%) în grupul tratat cu 160 micrograme pe zi și 23 pacienți/341(6,7%) în grupul tratat cu 640 micrograme pe zi (rata riscului=0,526; p=0,0134). Ambele doze de ciclesonidă au determinat valori comparabile ale FEV₁ la 12 săptămâni. Evenimente adverse legate de tratament au fost observate la 3,8% și 5% dintre pacienții tratați cu 160 sau respectiv 640 micrograme pe zi. Nu a fost efectuat nici un studiu comparativ al dozelor de 160, 320 și 640 micrograme pe zi la pacienții cu astm sever.

**AMENDMENTE CE TREBUIE INCLUSE ÎN SECȚIUNILE RELEVANTE ALE
ETICHETĂRII**

Etichetarea validă este versiunea finală obținută în timpul coordonării procedurii de grup.

**AMENDMENTE CE TREBUIE INCLUSE ÎN SECȚIUNILE RELEVANTE ALE
PROSPECTULUI**

Prospectul valid este versiunea finală obținută în timpul coordonării procedurii de grup cu următoarele amendamente:

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Alvesco 40, 80 și 160 micrograme soluție inhalatorie presurizată Ciclesonidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect informațiile se găsesc în următoarea ordine:

1. Ce este Alvesco și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Alvesco (Acest punct conține informații importante pentru siguranța dumneavoastră)
3. Cum să utilizați Alvesco
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Alvesco
6. Informații suplimentare

3. CUM SĂ UTILIZAȚI ALVESCO

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Dacă tocmai ați început utilizarea acestui medicament în locul sau în același timp cu corticosteroizi comprimate, vezi pct. 2. Pacienți care iau deja corticosteroizi comprimate.

Cât Alvesco trebuie să iau zilnic?

Medicul dumneavoastră vă va indica doza de medicament pe care trebuie să o luați zilnic. Aceasta va depinde de nevoia dumneavoastră.

- Doza recomandată de Alvesco este de 160 micrograme o dată pe zi, ceea ce duce la controlul astmului bronșic la majoritatea pacienților
- La anumiți pacienți prin reducerea dozei la 80 micrograme o dată pe zi se poate obține doza adecvată pentru menținerea controlului eficace al astmului bronșic
- Creșterea dozei de Alvesco poate deveni necesară pentru scurt timp la pacienții care prezintă agravarea simptomelor astmului bronșic. Aceasta poate fi de până la 640 micrograme pe zi administrate câte 320 micrograme de două ori pe zi, dar nu există date care să confirme un efect terapeutic suplimentar după 3 luni de administrare a acestei doze mai mari.

Dacă este necesar medicul dumneavoastră vă poate prescrie și corticosteroizi comprimate și/sau în caz de infecție, un antibiotic.

- Medicul vă va ajusta doza la minimum necesar pentru controlul astmului bronșic de care suferiți.

- Ar trebui să începeți să observați o ameliorare a simptomelor (respirație șuierătoare, apăsare în piept și tuse) în decurs de 24 de ore.

Când ar trebui să folosesc inhalatorul Alvesco?

În cele mai multe cazuri, seara sau dimineața, unul sau două pufuri o dată pe zi. Urmați cu atenție recomandările medicului dumneavoastră. Este important să luați Alvesco regulat, în fiecare zi, chiar dacă vă simțiți mai bine.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Alvesco poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse ale Alvesco sunt de obicei ușoare. În majoritatea cazurilor puteți continua tratamentul. Reacțiile adverse ce pot să apară sunt:

Reacții adverse foarte rare (la mai puțin de 1 din 10000 de pacienți tratați):

Reacții de hipersensibilitate imediată sau întârziată cum sunt: umflarea buzelor, limbii și gâtului (edem angioneurotic). Pacienții care prezintă aceste simptome trebuie să întrerupă tratamentul și să solicite asistență medicală.

Reacții adverse mai puțin frecvente (la mai puțin de 1 din 100 pacienți tratați):

- răgușeală, tuse după inhalare, accentuarea respirației șuierătoare după inhalare
- gust neplăcut, senzație de arsură, inflamație, iritație, uscarea gurii sau gâtului
- erupții trecătoare pe piele/sau eczema cu mâncărimi și înroșire

Alvesco poate afecta producerea normală de corticosteroizi în organismul dumneavoastră. Acest efect apare, de regulă, la pacienții care utilizează doze mari timp îndelungat. Aceste reacții rare pot include:

- scăderea ratei de creștere la adolescenți
- subțierea oaselor
- posibila încețoșare a lentilelor ochilor (cataracta) determinând vedere încețoșată
- pierderea vederii datorită creșterii anormale a presiunii intraoculare (glaucom)
- față în lună plină, îngrășare în partea superioară a corpului cu subțierea mâinilor și a picioarelor (caracteristici cushingoide sau sindrom Cushing).

Adolescenții tratați timp îndelungat ar trebui să își controleze regulat înălțimea la medic. Dacă rata creșterii este încetinită, medicul vă va ajusta tratamentul dacă este posibil până la doza cea mai mică la care astmul bronșic este controlat eficient.

Corticosteroizii comprimate pot determina mai multe reacții adverse decât corticosteroizii inhalatori, cum este Alvesco. Dacă ați luat corticosteroizi comprimate înainte sau în timpul utilizării Alvesco, riscul reacțiilor adverse ale comprimatelor poate persista pentru o perioadă de timp. Verificările regulate la medic vă vor asigura că luați doza corectă de Alvesco. De asemenea, verificările regulate la medic vor identifica din vreme eventualele reacții adverse și vor reduce riscul agravării acestora.

Vă rugăm să rețineți:

Beneficiul așteptat al medicamentului dumneavoastră va fi de obicei mai mare decât riscul de a prezenta orice reacție adversă.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PASTREAZA ALVESCO?

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Flaconul conține un lichid presurizat. A nu se păstra la temperaturi peste 50°C.

Flaconul nu trebuie găurit, spart sau ars chiar dacă este gol.

Similar majorității medicamentelor conținute în flacoane presurizate, efectul medicamentului se poate micșora dacă flaconul este rece. Alvesco eliberează aceeași doză de la minus 10°C până la plus 40°C.

Nu utilizați inhalatorul după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Dacă medicul decide să oprească tratamentul sau flaconul este gol, returnați-l la farmacist pentru a fi eliminat în condiții de siguranță. Este important deoarece mai pot rămâne urme de medicament în flacon chiar dacă dumneavoastră vi se pare gol.

ANEXA IV

**CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI (AUTORIZAȚIILOR) DE INTRODUCERE PE
PIAȚĂ**

CONDIȚII CONSIDERATE ESENȚIALE PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A PRODUSULUI MEDICAMENTOS, INCLUSIV FARMACOVIGILENȚA

Autoritățile naționale competente, coordonate de statul membru de referință, se vor asigura că titularii autorizațiilor de introducere pe piață îndeplinesc următoarele condiții:

- Solicitantului/titularului autorizației de introducere pe piață i se cere să se angajeze să obțină consiliere științifică în ceea ce privește evaluarea unui design adecvat pentru un studiu și să realizeze un astfel de studiu (studii) pentru a pune la dispoziție informații suplimentare despre utilizarea dozelor mai mari de Alvesco pentru controlul astmului sever.