

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Österrike		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Österrike		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Österrike		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Österrike		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Österrike		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Österrike		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Belgien	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 40 microgram, aërosol, oplossing	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Belgien	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 80 microgram, aërosol, oplossing	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Belgien	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 160 microgram, aërosol, oplossing	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Bulgarien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Bulgarien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Bulgarien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Cypern		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 micrograms Inhaler	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Cypern		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 micrograms Inhaler	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Cypern		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 micrograms Inhaler	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Tjeckien	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Tjeckien	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Danmark	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Danmark	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Danmark	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Estland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Estland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Estland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Finland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Finland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Finland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Frankrike		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Frankrike		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Frankrike		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Tyskland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Tyskland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Tyskland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Grekland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 80 mcg/Dose	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Grekland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 160 mcg/Dose	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Grekland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 80 mcg/Dose	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Grekland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 160 mcg/Dose	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Grekland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 80 mcg/Dose	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Grekland	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 160 mcg/Dose	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Ungern	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Ungern	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Ungern	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Island	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 innúdalyf	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Island	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 innúdalyf	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Island	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 innúdalyf	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Irland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation solution	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Irland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation solution	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Irland	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation solution	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Italien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Italien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Italien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Lettland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 inhalators	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Lettland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 inhalators	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Lettland	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 inhalators	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Litauen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Litauen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Litauen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Luxemburg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 40 Aérosol doseur	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Luxemburg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 80 Aérosol doseur	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Luxemburg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B- 1080 Brussels		Alvesco 160 Aérosol doseur	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Nederländerna	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalator	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Nederländerna	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalator	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Nederländerna	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalator	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Norge	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Norge	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Norge	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Polen	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 40	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Polen	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 80	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Polen	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inalador	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inalador	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inalador	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Rumänien	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Rumänien	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Rumänien	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Slovakien	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalátor	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Slovakien	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalátor	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Slovakien	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalátor	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Slovenien	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Slovenien	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Slovenien	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Spanien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 mcg solución para inhalación en envase a presión	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Spanien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 mcg solución para inhalación en envase a presión	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Spanien		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 mcg solución para inhalación en envase a presión	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Sverige	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg/dos	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Sverige	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg/dos	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Sverige	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg/dos	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Storbritannien	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Storbritannien	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation
Storbritannien	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Inhalationsspray, lösning	För inhalation

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV ALVESCO MED SYNONYMER (se bilaga I)

Ciklesonid är en glukokortikoid som används för behandling av obstruktiv luftvägssjukdom. Alvesco inhalationsspray 40 mikrogram/dos, Alvesco inhalationsspray 80 mikrogram/dos och Alvesco inhalationsspray 160 mikrogram/dos är produkter som innehåller ciklesonid, och de levereras i en dosaerosol (*pressurized metered dose inhaler*, pMDI) som innehåller drivgas av typen etanolhydrofluoralkan-134A. Inhalatorn är en aluminiumbehållare som innehåller 120 doser på antingen 40 mikrogram, 80 mikrogram eller 160 mikrogram från drivenheten, vilket motsvarar avgivna doser på 50, 100 eller 200 mikrogram per spraypuff. Denna produkt har inlämnats i enlighet med artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG.

Vid förfarandet för ömsesidigt erkännande ansåg tillsynsmyndigheterna i Frankrike att produkten vad säkerheten och effekten beträffar utgjorde en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan.

Följande frågor togs upp i anslutning till ansökan:

1. Bedömningen av nytta/risikförhållandet vid användning av högre doser av ciklesonid vid behandling av allvarlig astma, liksom de stödande uppgifterna, som tolkades i enlighet med CHMP:s riktlinjer, tillåter inte ett godkännande av regelbundna dagliga doser som överstiger 160 mikrogram i behandlingsgrupperna.

CHMP hänvisade till *Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma* [riktlinjer för undersökning av läkemedel vid behandling av astma] CPMP/EWP/2922/01, och ansåg att innehavaren av godkännande för försäljning inte hade motiverat inbegripandet av doserna av ciklesonid på 320 µg/dag respektive 640 µg/dag på ett tillräckligt sätt. De uppgifter som lades fram i svaret upprepade bara att det inte finns någon användbar sammanställning över uppgifter om läkemedelsdoser där 160, 320 och 640 µg/dag jämförs. Dessutom inlämnade innehavaren av godkännande för försäljning ingen studie som visade på någon betydande förbättring av FEV1-värden vid behandling av astma med doser som överstiger 160 µg/dag.

2. Den vetenskapliga grunden för meningsskiljaktigheter när det gäller den föreslagna ordalydelsen av ändringarna av typ II i produktresumén i samband med ciklesoniders doseffekt i fråga om att minska exacerbationsfrekvensen vid allvarlig astma, såsom den formulerats i avdelningarna 4.2 och 5.1 av referensmedlemsstaten den 19 oktober 2007 efter CMDh:s utfrågning.

CHMP beaktade svaret från innehavaren av godkännande för försäljning till stöd för ytterligare ändringar i produktresuméns avdelning 4.2. I studien MI-129 konstaterades inte någon tillfredsställande primär endpoint i enlighet med gällande riktlinjer för astma. CHMP hyste betänkligheter mot att innehavaren av godkännande för försäljning fortsatte att förlita sig på resultaten av studien MI-140 och dess kända brister: en kortvarig studie på 3 månader i stället för en minsta varaktighet på 6 månader, ingen behandlingsarm med dosen 320 µg/dag och det diskutabla förbättrade värdet vid allvarliga exacerbationer vid den högre dosen på 640 µg/dag utan några ytterligare förbättringar av lungfunktionen. Dessutom hyste CHMP betänkligheter kring införandet av idén om att övergå från en måttlig till hög dos inhaled kortikosteroider till högre doser av Alvesco, eftersom detta inte ingick i det ursprungliga förslaget. CHMP:s slutsats från utvärderingen var att den föreslagna ordalydelsen i avdelning 4.2 i slutet av CMDh:s förfarande skulle vara tillfredsställande även i fortsättningen om följande ändring infördes:

Den rekommenderade dosen av Alvesco är 160 mikrogram en gång dagligen, vilket är tillräckligt för att de flesta patienter ska uppnå astmakontroll. Vid allvarlig astma har emellertid en 12-veckorsstudie visat att en dos på 640 µg/dag (ges som 320 µg två gånger dagligen) har gett en lägre exacerbationsfrekvens utan någon förbättrad lungfunktion (se avdelning 5.1).

Dessutom accepterade innehavaren av godkännande för försäljning att ändra ordalydelsen i avdelning 5.1 så att den omfattar mer information om studien M1 140 och visar att det fanns en statistiskt signifikant skillnad mellan doserna av ciklesonid på 160 mikrogram/dag och 640 mikrogram/dag när det gäller förekomsten av exacerbation efter studiens första dag. Den föreslagna ordalydelsen på bipacksedeln i slutet av CMDh:s förfarande ändrades också så att den stämmer överens med ändringarna i produktresumén. Bland ändringarna i bipacksedeln ingår uppgiften om att dosen av Alvesco kan ökas upp till 640 mikrogram/dag (320 mikrogram två gånger per dag) under en kort tid om patienten upplever att astmasymtomen förvärras. Samtidigt påpekas emellertid också att det saknas uppgifter som kan bekräfta att detta tillvägagångssätt har ytterligare terapeutiska effekter efter tre månader med högsta tillgängliga dos.

3. Innehavaren av godkännande för försäljning ombads förklara de olika genomförbara vetenskapliga tillvägagångssätten för att utföra en väl utformad studie i vilken 160 µg, 320 µg och 640 µg jämförs i syfte att klargöra förhållandet mellan effekt och säkerhet hos 160 µg jämfört med 320 µg och 640 µg vid allvarlig astma. En sådan studie måste uppfylla kraven i *Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma* CPMP/EWP/2922/01.

CHMP ansåg att innehavaren av godkännande för försäljning hade fastställt en lämplig målpopulation av patienter i svaret. Dessa patienter kontrolleras delvis enligt de senaste riktlinjerna för Global Initiative for Asthma (GINA). Behandlingsperioden och den primära endpointen verkar lämpliga för att mäta den potentiella nyttan med högre doser av ciklesonid. En studie som genomförts för att visa en statistiskt signifikant skillnad mellan samtliga doser anses vara den mest lämpade ur statistisk och klinisk synvinkel. Den prövning som föreslås (kallad scenario B) skulle ge alla upplysningar som den sökande behöver för att lämna in en ändring av produktresuméns avdelning 4.2, som skulle innebära en rekommendation att använda högre doser av ciklesonid, så som innehavaren av godkännande för försäljning har föreslagit.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

CHMP förordar att godkännande(n) för försäljning ska beviljas för Alvesco med synonymer, med ändringar i de relevanta avdelningarna i produktinformationen och att åtaganden ska uppfyllas, med beaktande av följande:

- Den föreslagna ordalydelsen i produktresuméns avdelning 4.2 i slutet av CMDh:s förfarande har ändrats i syfte att återspegla att en 12-veckorsstudie har visat att en dos på 640 µg/dag (given som 320 µg två gånger dagligen) har gett en lägre exacerbationsfrekvens utan någon förbättrad lungfunktion vid allvarlig astma.
- Den föreslagna ordalydelsen i produktresuméns avdelning 5.1 i slutet av CMDh:s förfarande har ändrats så att den omfattar mer information om studien M1 140.
- Den föreslagna ordalydelsen i bipacksedelns avdelningar 3, 4 och 5 i bipacksedeln i slutet av CMDh:s förfarande har ändrats på motsvarande sätt.
- Innehavaren av godkännande för försäljning har föreslagit en lämplig studie som kommer att ge svar på den olösta frågan om långvarig användning av dagliga doser på 320 µg och 640 µg.

Den omarbetade produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III till yttrandet om Alvesco med synonymer (se bilaga I). Villkoren för godkännande för försäljning anges i bilaga IV.

Den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning ombeds åta sig att inhämta vetenskapliga rekommendationer i syfte att utarbeta en lämpligt utformad studie, och utföra denna studie (dessa studier) i syfte att tillhandahålla ytterligare uppgifter om användningen av den högre dosen av Alvesco när det gäller att kontrollera allvarlig astma.

BILAGA III

ÄNDRINGAR I PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

ÄNDRINGAR ATT INKLUDERA I RELEVANTA AVSNITT I PRODUKTRESUMÉN

Gällande produktresumé är den slutliga versionen som fastslagits vid behandlingen i samordningsgruppen med följande ändringar:

4.2 Dosering och administreringssätt

Läkemedlet är endast avsett för inhalation.

Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar:

Rekommenderad dos av Alvesco är 160 mikrogram en gång dagligen, vilket leder till astmakontroll hos de flesta patienterna. Hos patienter med svår astma har en 12-veckors studie dock visat att en dos om 640 mikrogram per dag (givet som 320 mikrogram två gånger dagligen) minskar frekvensen av exacerbationer, men förbättrar inte lungfunktionen (se avsnitt 5.1).

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Ciklesonid visar låg bindningsaffinitet till glukokortikoidreceptorn. Efter oral inhalation ombildas ciklesonid enzymatiskt i lungorna till huvudmetaboliten (C21-desmetylpropionylciklesonid) som har uttalad antiinflammatorisk aktivitet och därför anses vara den aktiva metaboliten.

I fyra kliniska studier har ciklesonid visats minska luftvägarnas hyperresponsivitet för adenosinmonofosfat hos hyperreaktiva patienter. Maximal effekt sågs vid dosen 640 mikrogram. I en annan studie dämpade förbehandling med ciklesonid i sju dagar signifikant de tidiga och sena reaktionsfaserna efter provokation med inhalerad allergen. Behandling med inhalerad ciklesonid visade sig också dämpa ökningen av inflammatoriska celler (totala eosinofila) och inflammatoriska mediatorer i inducerad sputum.

En kontrollerad studie jämförde 24-timmarsplasmakortisol AUC hos 26 vuxna astmatiska patienter efter 7 dagars behandling. Jämfört med placebo ledde behandling med ciklesonid 320, 640 respektive 1280 mikrogram/dag inte till någon statistiskt signifikant minskning av genomsnittlig 24-timmarsplasmakortisol (AUC(0-24)/24 timmar) och inte heller kunde någon dosberoende effekt observeras.

I en klinisk studie med 164 vuxna manliga och kvinnliga astmapatienter gavs ciklesonid i doser på 320 mikrogram eller 640 mikrogram dagligen under 12 veckor. Efter stimulering med 1 och 250 mikrogram cosyntropin sågs inga signifikanta skillnader i plasmakortisolnivåer jämfört med placebo.

Dubbel-blinda placebokontrollerade studier med 12 veckors duration hos vuxna och ungdomar har visat att behandling med ciklesonid gav förbättrad lungfunktion mätt med FEV1 och PEF, förbättrad astmasymtomkontroll och minskat behov av inhalerad beta-2-agonist.

I en 12-veckors studie på 680 patienter med svår astma, som tidigare behandlats med 500 - 1000 mikrogram flutikasonpropionat om dagen eller motsvarande, förblev 87,3% respektive 93,3% av patienterna exacerbationsfria under behandling med 160 eller 640 mikrogram ciklesonid. I slutet av studieperioden visade resultaten statistiskt signifikant skillnad mellan dygnsdoserna 160 mikrogram och 640 mikrogram ciklesonid med avseende på förekomst av en exacerbation efter studiens första dag: 43 patienter av 339 (12,7%) i gruppen som fick 160 mikrogram per dag och 23 patienter av 341 (6,7%) i gruppen som fick 640 mikrogram per dag (Hazard ratio = 0,526, p=0,0134. De båda ciklesoniddoserna gav jämförbara FEV1-värden efter 12 veckor. Behandlingsrelaterade biverkningar observerades hos 3,8% respektive 5% av patienterna som behandlades med 160 eller 640 mikrogram ciklesonid om dagen. Ingen studie har gjorts för att jämföra dygnsdoserna 160 mikrogram, 320 mikrogram och 640 mikrogram hos patienter med svår astma.

ÄNDRINGAR ATT INKLUDERA I RELEVANTA AVSNITT I MÄRKNINGEN

Gällande märkning är den slutliga versionen som fastslagits vid behandlingen i samordningsgruppen.

ÄNDRINGAR ATT INKLUDERA I RELEVANTA AVSNITT I BIPACKSEDELN

Gällande bipacksedel är den slutliga versionen som fastslagits vid behandlingen i samordningsgruppen med följande ändringar:

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Alvesco 40, 80 och 160 mikrogram/dos inhalationsspray, lösning Ciklesonid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Denna bipacksedel innehåller följande information:

1. Vad Alvesco är och vad det används för
2. Innan du använder Alvesco (Detta avsnitt innehåller information som är viktig för din säkerhet)
3. Hur du använder Alvesco
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Alvesco ska förvaras
6. Övriga upplysningar

3. HUR DU ANVÄNDER ALVESCO

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Om du nyss har börjat använda detta läkemedel istället för, eller tillsammans med, kortison-tabletter, se avsnitt 2, Patienter som redan tar kortison-tabletter (kortikosteroid-tabletter).

Hur mycket Alvesco ska du ta varje dag?

Din läkare har talat om för dig hur mycket läkemedel du ska ta varje dag. Detta beror på hur mycket just du behöver.

- Den rekommenderade dosen av Alvesco är 160 mikrogram en gång om dagen, vilket leder till astmakontroll hos de flesta patienter.
- Hos vissa patienter kan en lägre dos om 80 mikrogram en gång om dagen vara tillräcklig för att effektivt kontrollera astman.
- För patienter som drabbas av en kraftig försämring av astmasymtomen kan det vara nödvändigt att höja dosen under en kort period. Detta kan innebära upp till 640 mikrogram per dag, taget som 320 mikrogram två gånger om dagen. Det finns inga data som visar ytterligare effekt med dessa högre doser efter 3 månader.

Vid behov kan läkaren också förskriva kortison-tabletter och/eller, vid infektion, antibiotika.

- Läkaren kommer att ställa in din dos till den lägsta dos som behövs för att kontrollera astman.
- Du bör börja märka en förbättring av symtomen (pipande/väsande andning, trångghetskänsla i bröstet och hosta) inom 24 timmar.

När ska du använda Alvesco-inhalatorn?

I de flesta fall antingen på morgonen eller på kvällen – en eller två puffar en gång om dagen. Följ läkarens anvisningar mycket noga. Det är viktigt att du tar Alvesco regelbundet varje dag, även om du mår bättre.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Alvesco orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De biverkningar som observerats med Alvesco är vanligen lindriga. I de flesta fall kan du fortsätta med behandlingen. Du kan komma att känna av följande biverkningar:

Mycket sällsynta biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 10 000 behandlade patienter):
Omedelbara eller fördröjda överkänslighetsreaktioner som svullnad av läppar, tunga och hals (angioödem). Patienter som upplever dessa symtom ska sluta använda detta läkemedel och omedelbart uppsöka sjukvård.

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 100 behandlade patienter):

- heshet, hosta efter inhalation, ökad pipande/väsande andning efter inhalation
- dålig smak, sveda, inflammation, irritation, torrhet i mun eller hals
- hudutslag och/eller eksem som orsakar klåda och rodnad.

Alvesco kan påverka kroppens normala produktion av kortikosteroider, särskilt hos patienter som tar höga doser under lång tid. Dessa sällsynta biverkningar kan omfatta:

- Förlångsammad tillväxt hos ungdomar.
- Benskörhet.
- Eventuellt grumling av ögats lins (katarakt/grå starr) som orsakar dimsyn.
- Synnedsättning på grund av onormalt högt tryck i ögat (glaukom/grön starr).
- Månformat ansikte, viktökning i den övre delen av kroppen och smalare armar och ben (cushingoida drag eller Cushings syndrom).

Ungdomar som behandlas under lång tid ska gå på regelbundna längdkontroller hos läkare. Vid tillväxthämning kommer din läkare om möjligt att justera dosen till den lägsta dosen som behövs för att fortfarande kontrollera astman effektivt.

Kortisontabletter kan ge fler biverkningar än inhalerat kortison, som Alvesco. Om du har tagit kortisontabletter innan du började använda Alvesco eller under behandling med Alvesco, kan risken för biverkningar från tabletterna kvarstå under en tid. Regelbundna läkarkontroller kommer att säkerställa att den dos Alvesco du tar är rätt dos för dig. Regelbundna läkarkontroller innebär också att eventuella biverkningar upptäcks tidigt och därmed minskar risken för att de förvärras.

Kom ihåg:

Den förväntade nyttan med läkemedlet är vanligen större än risken att du drabbas av några skadliga biverkningar.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR ALVESCO SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Behållaren innehåller vätska under tryck. Förvaras vid högst 50°C.

Behållaren får inte punkteras, skadas eller brännas, ens om den förefaller att vara tom.

Liksom för de flesta inhalationsläkemedel i tryckbehållare, kan behandlingseffekten av Alvesco minska när behållaren är kall. Alvesco ger emellertid en jämn dos från -10°C till +40°C.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg. dat. och på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Om läkaren bestämmer att du ska sluta med behandlingen eller om inhalatorn är tom, ska du lämna tillbaka den till apoteket för säkert omhändertagande. Detta är viktigt eftersom det kan finnas små mängder läkemedel kvar i behållaren, även om du tycker att den verkar vara tom.

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE(N) FÖR FÖRSÄLJNING

FÖRHÅLLANDEN SOM ANSES VÄSENTLIGA FÖR EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET, DÄRIBLAND ÄVEN FRÅGOR SOM RÖR SÄKERHETSÖVERVAKNING

De nationella behöriga myndigheterna ska under överinseende av referensmedlemsstaten se till att följande villkor uppfylls av innehavaren av godkännande för försäljning:

- Den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning ombeds åta sig att inhämta vetenskapliga rekommendationer i syfte att utarbeta en lämpligt utformad studie, och utföra denna studie (dessa studier) i syfte att tillhandahålla ytterligare uppgifter om användningen av den högre dosen av Alvesco när det gäller att kontrollera allvarlig astma.