

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES DOSAGES DES
MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS, LES
TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS
MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Autriche		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Autriche		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Autriche		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Autriche		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Autriche		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 160 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Belgique	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 40 microgram, aërosol, oplossing	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 80 microgram, aérosol, oplossing	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Belgique	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 160 microgram, aérosol, oplossing	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Bulgarie		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Bulgarie		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Bulgarie		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Chypre		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 micrograms Inhaler	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Chypre		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 micrograms Inhaler	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Chypre		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 micrograms Inhaler	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
République Tchèque	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
République Tchèque	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Danemark	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Danemark	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Danemark	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Estonie	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Estonie	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Estonie	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Finlande	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Finlande	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Finlande	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
France		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
France		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
France		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Allemagne	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Allemagne	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Allemagne	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Grèce	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 80 mcg/Dose	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Grèce	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 160 mcg/Dose	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Grèce	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 80 mcg/Dose	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Grèce	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 160 mcg/Dose	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Grèce	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 80 mcg/Dose	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Grèce	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 160 mcg/Dose	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Hongrie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Hongrie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Hongrie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Islande	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 innúdalyf	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Islande	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 innúdalyf	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Islande	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 innúdalyf	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Irlande	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation solution	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Irlande	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation solution	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Irlande	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation solution	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Italie		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Italie		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Italie		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Latvie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 inhalators	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Latvie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 inhalators	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Latvie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 inhalators	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Lituanie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Lituanie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Lituanie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Luxembourg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B- B-1080 Brussels		Alvesco 40 Aérosol doseur	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Luxembourg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B- B-1080 Brussels		Alvesco 80 Aérosol doseur	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Luxembourg	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B- B-1080 Brussels		Alvesco 160 Aérosol doseur	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Malte		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Malte		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Malte		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Pays-Bas	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalator	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Pays-Bas	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalator	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Pays-Bas	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalator	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Norvège	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsing	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Norvège	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsing	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Norvège	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsing	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Pologne	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 40	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Pologne	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 80	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Pologne	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inalador	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inalador	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inalador	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Roumanie	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Roumanie	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Roumanie	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Slovaquie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalátor	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Slovaquie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalátor	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Slovaquie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalátor	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Slovénie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Slovénie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Slovénie	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Espagne		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 mcg solución para inhalación en envase a presión	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Espagne		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 mcg solución para inhalación en envase a presión	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Espagne		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 mcg solución para inhalación en envase a presión	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Suède	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg/dose	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Suède	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg/dose	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Suède	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg/dose	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Royaume-Uni	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée
Royaume-Uni	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Solution pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU (DES)
RÉSUMÉ (S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA
NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE D'ALVESCO ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (voir Annexe I)

Le ciclesonide est un glucocorticoïde utilisé pour traiter les maladies responsables d'une obstruction des voies aériennes. Alvesco inhalateur 40, inhalateur 80 et inhalateur 160 sont des produits contenant le ciclesonide, fourni dans un inhalateur doseur pressurisé contenant de l'hydrofluoroalcane éthanolique 134A en tant que propulseur. L'inhalateur se présente sous la forme d'un récipient d'aluminium contenant 120 doses de 40 µg, 80 µg ou 160 µg à la sortie de l'actionneur, ce qui correspond à 50, 100, ou 200 µg par bouffée à la sortie de la valve. Ce produit a été soumis au titre de l'article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE.

Au cours de la procédure de reconnaissance mutuelle, les autorités nationales françaises chargées de la réglementation étaient d'avis que ce produit présentait un risque potentiel sérieux pour la santé publique pour des motifs de sécurité et d'efficacité.

Les problèmes suivants ont été soulevés à propos de cette demande:

1. L'analyse du rapport risque/bénéfice de l'utilisation des doses plus fortes de ciclesonide dans le traitement de patients atteints d'asthme sévère, ainsi que les données présentées à l'appui, interprétée en suivant les instructions du CHMP, ne permet pas l'autorisation d'une administration journalière régulière de plus de 160 microgrammes chez les patients sous traitement.

Le CHMP s'est référé à la note explicative sur l'étude clinique des médicaments destinés au traitement de l'asthme «NfG on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma» CPMP/EWP/2922/01, et était d'avis que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'avait pas justifié de manière appropriée l'inclusion des doses de 320µg/j et 640µg/j de ciclesonide. Les données fournies dans la réponse ne faisaient que réitérer l'absence de données relatives à la détermination des doses efficaces comparant les doses de 160, 320 et 640µg/j. De plus, aucune étude soumise par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) ne faisait apparaître une amélioration significative du VEMS chez les patients atteints d'asthme à une dose supérieure à 160µg/j.

2. La justification scientifique de la divergence d'opinions concernant les modifications de type II du RCP proposées quant à l'efficacité des doses de formulations de ciclesonide sur la réduction de la fréquence des exacerbations en cas d'asthme sévère comme stipulé dans les sections 4.2 et 5.1 par l'État membre de référence le 19 octobre 2007 après avoir entendu le CMDh.

Le CHMP a estimé que la réponse fournie par le TAMM à l'appui des modifications supplémentaires de la section 4.2 du résumé des caractéristiques du produit (RCP). L'étude MI-129 ne définissait pas un critère d'évaluation approprié conforme aux lignes directrices en vigueur en ce qui concerne l'asthme. Le CHMP s'inquiétait du fait que le TAMM invoque toujours les résultats de l'étude MI-140 malgré ses insuffisances reconnues: une étude à court terme de 3 mois au lieu d'un minimum de 6 mois; l'absence d'un groupe traité avec une dose de 320µg/j; et la valeur contestable en ce qui concerne l'amélioration des exacerbations sévères à la dose la plus forte, c'est-à-dire à 640µg/jour, sans autre amélioration de la fonction pulmonaire. De plus, le CHMP s'inquiétait de l'introduction de la notion de passage d'une dose modérée à élevée de corticoïdes inhalés à des doses plus fortes d'Alvesco, car cela ne figurait pas dans le document initialement soumis. En conclusion de l'évaluation, le CHMP était d'avis que le texte proposé pour la section 4.2 à la fin de la procédure de CMDh serait toujours approprié avec la modification suivante:

La dose recommandée d'Alvesco est de 160 microgrammes une fois par jour, ce qui aboutit à un contrôle de l'asthme chez la majorité des patients. Toutefois, chez les patients atteints d'asthme sévère, une étude de 12 semaines a fait apparaître qu'une dose de 640µg/jour (administrée à raison de

deux doses de 320µg/jour) a entraîné une réduction de la fréquence des exacerbations mais sans amélioration de la fonction pulmonaire (voir section 5.1).

En outre, le TAMM a accepté de modifier le texte de la section 5.1 en vue d'inclure davantage de détails sur l'étude M1 140 et de souligner la différence, importante d'un point de vue statistique, entre les doses de 160 microgrammes/jour et de 640 microgrammes de cyclésonide, au vu de la survenue d'une exacerbation après le premier jour de l'étude. Le texte proposé pour la notice à la fin de la procédure de CMDh a également été modifié pour s'inscrire dans le droit fil des modifications apportées au RCP. Les modifications de la notice comprennent une remarque concernant l'augmentation de la dose d'Alvesco jusqu'à 640 microgrammes/jour, administré deux fois par jour, à raison de 320 microgrammes, au cours d'une brève période chez les patients présentant une aggravation des symptômes de l'asthme. Par ailleurs, cette remarque fait également référence au manque de données disponibles pour confirmer que cette approche comporte des effets thérapeutiques supplémentaires après 3 mois, lorsque la plus forte dose disponible est administrée.

3. Le TAMM a été invité à expliquer les différentes approches scientifiques réalisables pour mener une étude bien conçue comparant les doses de 160 µg, 320 µg et 640 µg afin de clarifier le ratio efficacité/sécurité pour la dose de 160 µg par comparaison aux doses de 320 µg et 640 µg chez les patients atteints d'asthme sévère. Une étude de ce type doit satisfaire aux exigences de la note explicative sur l'étude clinique des médicaments destinés au traitement de l'asthme «NfG on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma» CPMP/EWP/2922/01.

Le CHMP était d'avis que, dans sa réponse, le TAMM avait identifié une population de patients cibles appropriée. Ces patients sont partiellement contrôlés en suivant les directives les plus récentes de l'initiative mondiale de lutte contre l'asthme, GINA. La durée du traitement et le critère principal d'évaluation semblent appropriés pour mesurer le bénéfice éventuel de doses plus fortes de cyclésonide. Une étude visant à faire apparaître une différence statistiquement significative entre toutes les doses est considéré comme le plus approprié d'un point de vue statistique et clinique. L'étude proposée (connue sous le nom de «scénario B») produirait toutes les informations dont le demandeur a besoin pour soumettre une modification de la section 4.2 du RCP qui inclurait une recommandation concernant l'utilisation de doses plus fortes de cyclésonide comme le propose le TAMM.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE AINSI QUE DE LA NOTICE

Considérant que :

- le texte proposé pour la section 4.2 du RCP à la fin de la procédure de CMDh a été modifié afin de refléter le fait que, chez les patients atteints d'asthme sévère, une étude de 12 semaines a fait apparaître qu'une dose de 640µg/jour (administrée en deux doses de 320µg/jour) a montré une réduction de la fréquence des exacerbations mais sans amélioration de la fonction pulmonaire;

- le texte proposé pour la section 5.1 du RCP à la fin de la procédure de CMDh a été modifié afin d'inclure davantage de détails sur l'étude M1 140;

- le texte proposé pour les sections 3, 4 et 5 de la note à la fin de la procédure de CMDh a été modifié en conséquence;

- le TAMM a proposé une étude adéquate qui pourrait résoudre la question toujours en suspens sur l'utilisation à long terme de doses journalières de 320 µg et 640 µg;

le CHMP a recommandé l'octroi de(s) (l') autorisation(s) de mise sur le marché pour Alvesco et les dénominations associées, avec des modifications des sections pertinentes des informations sur le produit et des engagements à remplir. Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la

notice modifiés sont présentés à l'annexe III de l'avis relatif à Alvesco et aux dénominations associées (voir annexe I). Les conditions auxquelles est soumise l'autorisation de mise sur le marché sont présentées à l'annexe IV.

Le demandeur/TAMM est invité à s'engager à solliciter des conseils d'ordre scientifique à propos de la conception d'une étude appropriée, et à mener cette (ces) étude(s) afin de recueillir davantage d'informations sur l'utilisation de la dose plus forte d'Alvesco dans le traitement de l'asthme sévère.

ANNEXE III

**MODIFICATIONS DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE
L'ETIQUETAGE ET DE LA NOTICE**

**MODIFICATIONS A INTEGRER DANS LES PARAGRAPHES CONCERNES DU RESUME
DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

Le résumé des caractéristiques du produit valide correspond à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination avec les modifications suivantes:

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie inhalée uniquement.

Posologie chez les adultes et les adolescents:

La dose recommandée d'Alvesco est de 160 microgrammes une fois par jour, qui permet un contrôle de l'asthme chez la majorité des patients. Néanmoins, concernant l'asthme sévère, une étude sur 12 semaines a montré une réduction de la fréquence des exacerbations avec une dose de 640 microgrammes par jour (320 microgrammes 2 fois par jour) mais sans que soit mis en évidence une amélioration sur la fonction pulmonaire (voir paragraphe 5.1).

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le cyclésonide a une faible affinité de fixation sur le récepteur des glucocorticoïdes. Après inhalation orale, le cyclésonide est métabolisé dans les poumons par voie enzymatique. Son principal métabolite, le C21-déméthylpropionyl-cyclésonide, exerçant un effet anti-inflammatoire important est considéré comme le métabolite actif.

Dans 4 essais cliniques réalisés avec tests de provocation au monophosphate d'adénosine une réduction de l'hyperréactivité bronchique par le cyclésonide a été retrouvée, l'effet maximal observé étant retrouvé à la dose de 640 microgrammes. Dans un autre essai, une diminution significative des réactions précoces et tardives après provocation allergénique par voie inhalée était observée après un traitement préalable de 7 jours par le cyclésonide. La quantité de cellules inflammatoires (nombre total d'éosinophiles) et les médiateurs de l'inflammation mesurés dans l'expectoration induite étaient moins augmentés.

Une étude contrôlée contre placebo a permis de comparer l'aire sous courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en cortisol mesurées sur 24 heures chez 26 sujets asthmatiques adultes après 7 jours de traitement. Comparativement au placebo, le traitement par 320, 640 et 1280 microgrammes par jour de cyclésonide n'a pas provoqué de réduction significative de la cortisolémie moyenne sur 24 heures (ASC (0-24)/24 heures), et il n'a pas été observé de retentissement dose-dépendant.

Dans un essai clinique portant sur 164 asthmatiques adultes des deux sexes, le cyclésonide a été administré à des doses de 320 ou 640 microgrammes par jour pendant 12 semaines. Après stimulation par 1 et 250 microgrammes de Synacthène, il n'a pas été mis en évidence de différence significative de la cortisolémie par rapport au placebo.

Lors d'essais de 12 semaines, en double insu et contrôlés contre placebo, menés chez des adultes et adolescents, le traitement par le cyclésonide a amélioré la fonction respiratoire, évaluée par le VEMS et le débit expiratoire de pointe, a amélioré le contrôle des symptômes d'asthme et a diminué la consommation en bronchodilatateurs bêta 2 agonistes par voie inhalée.

Dans une étude de 12 semaines chez 680 patients atteints d'asthme sévère et précédemment traités par 500 – 1000 microgrammes par jour de propionate de fluticasone ou équivalent, respectivement 87,3% et 93,3% des patients recevant 160 ou 640 microgrammes de cyclésonide n'ont pas eu d'exacerbations. Au terme de la période d'étude de 12 semaines, une différence statistiquement significative entre les groupes traités par 160 et 640 microgrammes par jour de cyclésonide a été observée pour ce qui est de la survenue des crises d'asthme après le premier jour de l'étude : 43 patients/339 (12,7%) dans le groupe de patients traités par 160 microgrammes par jour contre 23 patients/341 (6,7%) dans le groupe de sujets traités par 640 microgrammes par jour (rapport de risque : 0,526 ; p = 0,0134). Au bout de 12 semaines, les valeurs du VEMS étaient comparables avec les deux doses de cyclésonide. Des

événements indésirables imputables au traitement ont été constatés chez respectivement 3,8% et 5% des patients traités par 160 ou 640 microgrammes/jour. Aucune étude clinique n'a été conduite pour comparer entre elles les doses quotidiennes de 160 microgrammes, 320 microgrammes et 640 microgrammes chez des patients atteints d'asthme sévère.

**MODIFICATIONS A INTEGRER DANS LES PARAGRAPHES CONCERNES DE
L'ETIQUETAGE**

L'étiquetage valide correspond à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination.

**MODIFICATIONS A INTEGRER DANS LES PARAGRAPHES CONCERNES DE LA
NOTICE**

La notice valide correspond à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Alvesco 40, 80 et 160 microgrammes de solution pour inhalation en flacon pressurisé Ciclésonide

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques. Cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce qu'Alvesco et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Alvesco (cette section comprend des informations importantes pour votre sécurité.)
3. Comment utiliser Alvesco
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Alvesco
6. Informations supplémentaires

3. COMMENT UTILISER ALVESCO

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a dit. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

- Si vous venez de commencer à utiliser ce médicament en remplacement comprimés à base de corticoïdes ou si vous l'utilisez en même temps que des comprimés à base de corticoïdes, voir rubrique 2, Patients prenant déjà des comprimés de corticoïdes.

Combien d'Alvesco faut-il utiliser tous les jours ?

Votre médecin vous aura dit la quantité de ce médicament à utiliser chaque jour. Cela dépend de vos besoins personnels.

- La dose recommandée d'Alvesco est de 160 microgrammes une fois par jour. Cette dose permet de contrôler l'asthme chez la majorité des patients.
- Chez certains patients, une dose plus faible peut suffire (80 microgrammes une fois par jour) pour maintenir un contrôle efficace de l'asthme.
- En cas d'asthme sévère, une dose plus élevée pouvant aller jusqu'à 640 microgrammes par jour, en deux doses fractionnées de 320 microgrammes, peut être nécessaire mais il n'y a pas été fournie de données permettant d'établir le bénéfice de ces doses plus élevées pour une administration prolongées après plus de 3 mois.

Au besoin, votre médecin vous prescrira également des corticoïdes en comprimés et/ou un antibiotique en cas d'infection.

- Votre médecin adaptera la dose de façon à ce que vous receviez la dose de corticoïde minimale nécessaire pour le contrôle de votre asthme.
- Vous devriez commencer à ressentir un début d'amélioration de vos symptômes (sifflements respiratoires, sensation d'oppression thoracique et toux) en l'espace de 24 heures.

Quand devez-vous utiliser votre inhalateur d'Alvesco ?

Dans la majorité des cas, en inhalant une ou deux bouffées une fois par jour, soit le matin, soit le soir. Respectez très strictement les instructions de votre médecin. Il faut absolument que vous utilisiez Alvesco régulièrement, tous les jours, même si vous vous sentez mieux.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Alvesco peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables observés avec Alvesco ont généralement été d'intensité légère. Dans la majorité des cas, il est possible de poursuivre le traitement.

Les effets indésirables possibles sont les suivants :

Effets indésirables très rares (susceptibles de se produire chez moins d'un 1 patient sur 10.000) : Réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée telles que gonflement des lèvres, de la langue et de la gorge (œdème de Quincke). Les patients qui présentent de tels symptômes doivent arrêter d'utiliser le médicament et consulter immédiatement un médecin.

Effets indésirables peu fréquents (susceptibles de se produire chez moins d'un patient sur 100) :

- enrouement, toux après l'inhalation, accentuation des sifflements respiratoires après l'inhalation
- mauvais goût, sensation de brûlure, inflammation, irritation, sécheresse de la bouche ou de la gorge
- irritation cutanée et/ou eczéma provoquant des démangeaisons et une rougeur.

Alvesco peut perturber la production physiologique normale de corticostéroïdes dans votre corps. Ce phénomène est généralement observé chez les patients traités par des doses fortes pendant de longues périodes de temps. Les effets indésirables rares qui peuvent en être la conséquence sont les suivants:

- ralentissement de la croissance chez les adolescents
- fragilisation des os
- possibilité d'opacification du cristallin oculaire (cataracte), entraînant une vision floue
- perte de la vision provoquée par une augmentation anormale de la pression dans l'œil (glaucome)
- modification de l'aspect du visage (évoquant un aspect lunaire), prise de poids au niveau de la partie supérieure du corps avec amaigrissement des bras et des jambes (aspect cushingoïde ou syndrome de Cushing).

Si des adolescents sont traités de façon prolongée, le médecin devrait contrôler régulièrement leur taille. En présence d'un ralentissement de la croissance, le médecin ajustera le traitement en prescrivant la plus faible dose permettant de maintenir le contrôle de l'asthme.

Les comprimés de corticoïdes peuvent provoquer plus d'effets indésirables qu'un corticoïde inhalé tel qu'Alvesco. Si vous avez pris des comprimés de corticoïdes avant ou pendant le traitement par Alvesco, le risque d'effets indésirables des comprimés peut persister pendant un certain temps. Des bilans réguliers effectués par votre médecin permettront de vérifier que vous utilisez la dose appropriée d'Alvesco. Les bilans réguliers devraient en outre permettre d'identifier précocement les éventuels effets indésirables et de réduire le risque d'aggravation de ces effets.

Souvenez-vous :

Il est en général plus d'avantages avec votre traitement que d'effets néfastes. Si un des effets mentionnés survient avec un caractère de gravité ou si vous ressentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ALVESCO

Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

La cartouche contient une solution pressurisé. Ne pas l'exposer à une température dépassant 50°C.

Ne pas perforer, ouvrir ou brûler le conditionnement, même s'il semble vide.

Comme pour la plupart des médicaments inhalés contenus dans des récipients pressurisés, l'effet thérapeutique de ce médicament peut être atténué si le récipient est froid. Toutefois, Alvesco délivre la même dose à des températures entre moins 10°C et plus 40°C.

Vous ne devez pas utiliser votre inhalateur après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et sur la boîte en carton après la mention EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Si votre médecin décide d'arrêter le traitement ou si l'inhalateur est vide, rapportez-le à votre pharmacien en vue de son élimination dans des conditions de sécurité. Cela est important car il se peut que le récipient contienne encore des traces de médicament même si vous avez l'impression qu'il est vide.

ANNEXE IV

**CONDITIONS AUXQUELLES SONT SOUMISES LES (L')AUTORISATION(S) DE MISE
SUR LE MARCHÉ**

CONDITIONS CONSIDÉRÉES COMME ESSENTIELLES POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT INCLUANT LA PHARMACOVIGILANCE

Les autorités nationales compétentes, coordonnées par l'État membre de référence, doivent s'assurer que les conditions suivantes sont remplies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

- Le demandeur/TAMM est invité à s'engager à solliciter des conseils d'ordre scientifique pour concevoir une étude appropriée et mener cette (ces) étude(s) afin de recueillir d'autres informations sur l'utilisation de doses d'Alvesco plus fortes dans le traitement de l'asthme sévère.