

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S)
TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS
ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Áustria		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Áustria		Nycomed Pharma GmbH, EUROPLAZA Gebäude F Technologiestraße 5 A-1120 Wien	Alvesco 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Áustria		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 40 Mikrogramm Dosieraerosol	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Áustria		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 80 Mikrogramm Dosieraerosol	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Áustria		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Amavio 160 Mikrogramm Dosieraerosol	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Bélgica	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 40 microgram, aërosol, oplossing	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Bélgica	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 80 microgram, aërosol, oplossing	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-1080 Brussels		Alvesco 160 microgram, aërosol, oplossing	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Bulgária		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Bulgária		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Bulgária		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Chipre		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 micrograms Inhaler	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Chipre		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 micrograms Inhaler	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Chipre		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 micrograms Inhaler	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
República Checa	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
República Checa	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Dinamarca	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Dinamarca	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Dinamarca	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Estónia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Estónia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Estónia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Finlândia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation, solution	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Finlândia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation, solution	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Finlândia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation, solution	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
França		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
França		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
França		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 microgrammes, dose solution pour inhalation en flacon pressurisé	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Grécia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 80 mcg/Dose	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Grécia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Alvesco 160 mcg/Dose	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Grécia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 80 mcg/Dose	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Grécia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Freathe 160 mcg/Dose	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Grécia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 80 mcg/Dose	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Grécia	Nycomed Hellas S.A. Kifissias Ave 196 GR-15231 Chalandri		Amavio 160 mcg/Dose	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Hungria	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Hungria	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Hungria	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 mikrogramm túlnyomásos inhalációs oldat	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Islândia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 innúdalyf	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Islândia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 innúdalyf	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Islândia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 innúdalyf	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Irlanda	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 40 micrograms pressurised inhalation solution	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Irlanda	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 80 micrograms pressurised inhalation solution	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Irlanda	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany		Alvesco 160 micrograms pressurised inhalation solution	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Itália		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Itália		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Letónia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 inhalators	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Letónia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 inhalators	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Letónia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 inhalators	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Lituânia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Lituânia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Lituânia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Luxemburgo	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B-1080 Brussels		Alvesco 40 Aérosol doseur	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Luxemburgo	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B-1080 Brussels		Alvesco 80 Aérosol doseur	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Luxemburgo	Nycomed Belgium s.c.a./c.v.a. Gentsesteenweg 615 B-B-1080 Brussels		Alvesco 160 Aérosol doseur	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Malta		Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Países Baixos	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalator	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Países Baixos	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalator	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Países Baixos	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalator	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Noruega	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Noruega	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Noruega	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 micrograms/dose inhalasjonsaerosol, oppløsning	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Polónia	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 40	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Polónia	Nycomed Pharma Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 146 A PL-02-305 Warszawa		Alvesco 80	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Polónia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 Inalador	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 Inalador	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Portugal		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 Inalador	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Roménia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Roménia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Roménia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Eslováquia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhalátor	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Eslováquia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhalátor	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Eslováquia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhalátor	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Eslovénia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Eslovénia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Eslovénia	ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 µg inhalacijska raztopina pod tlakom	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Espanha		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 40 mcg solución para inhalación en envase a presión	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Espanha		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 80 mcg solución para inhalación en envase a presión	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha		ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz	Alvesco 160 mcg solución para inhalación en envase a presión	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Suécia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	40 µg/dose	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Suécia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	80 µg/dose	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Suécia	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco	160 µg/dose	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Reino Unido	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 40 Inhaler	40 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Reino Unido	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 80 Inhaler	80 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.
Reino Unido	Nycomed GmbH Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz		Alvesco 160 Inhaler	160 µg	Solução pressurizada para inalação	Utilização por inalação.

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO(S) RESUMO(S)
DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO
INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE ALVESCO E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (ver anexo I)

A ciclesonida é um glucocorticóide utilizado para o tratamento da doença obstrutiva das vias aéreas. Alvesco 40 Inalador, 80 Inalador e 160 Inalador são medicamentos que contêm ciclesonida, fornecida num inalador pressurizado de dose calibrada que contém hidrofluoroalcano etanólico-134A como propulsor. O inalador consiste numa bomba de alumínio que contém 120 doses de 40 µg, 80 µg ou 160 µg pelo actuador, o que corresponde a 50, 100 ou 200 µg por pulverização pela válvula. Este medicamento foi apresentado ao abrigo do n.º 3 do artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE.

Durante o procedimento de reconhecimento mútuo, as autoridades reguladoras de França foram de parecer que o medicamento representava um risco potencial grave para a saúde pública em termos de segurança e eficácia.

Foram levantadas as seguintes questões relativamente a este pedido:

1. Tanto a análise da relação benefício/risco relativa à utilização de doses mais altas de ciclesonida no tratamento de asmáticos graves, como os dados de suporte, interpretados de acordo com as directrizes do CHMP, não permitem autorizar a administração de doses diárias regulares superiores a 160 microgramas nas populações sob tratamento.

O CHMP referiu-se à nota de orientação sobre a investigação de medicamentos no tratamento da asma CPMP/EWP/2922/01 e considerou que o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) não justificou adequadamente a inclusão de 320 µg/d e 640 µg/d de ciclesonida. Os dados apresentados na resposta limitaram-se a reiterar o facto de não existirem dados sobre a determinação da dose eficaz comparando 160, 320 e 640 µg/d. Adicionalmente, nenhum estudo apresentado pelo TAIM apresentou qualquer melhoria significativa do volume expiratório forçado no 1.º segundo (FEV1) acima de 160 µg/d nos asmáticos.

2. A fundamentação científica para a diferença de pareceres relativamente ao enunciado proposto das alterações de Tipo II do RCM sobre a eficácia da dose das ciclesonidas na redução da frequência das exacerbações na asma grave, tal como proposto nas Secções 4.2 e 5.1 pelo Estado-Membro de Referência em 19 de Outubro de 2007, na sequência da audição do CMDh.

O CHMP considerou a resposta do TAIM para sustentar as alterações adicionais da Secção 4.2 do RCM. O estudo MI-129 não definiu um parâmetro de avaliação final primário adequado de acordo com as actuais directrizes para a asma. O CHMP apresentava reservas quanto à confiança continuada demonstrada pelo TAIM relativamente aos resultados do estudo MI-140 e às suas insuficiências reconhecidas: um estudo a curto prazo de 3 meses em vez de um mínimo de 6 meses, a falta de um ramo de 320 µg/d e o valor discutível da melhoria das exacerbações graves na dose mais alta de 640 sem qualquer melhoria adicional da função pulmonar. Adicionalmente, o CHMP mostrou reservas quanto à introdução da noção de mudança de corticosteróides inalados de dose moderada a alta para doses mais altas de Alvesco, dado que não fazia parte do pedido original. Como uma conclusão da avaliação, o CHMP foi da opinião que o enunciado proposto para a Secção 4.2 no final do CMDh continuaria a ser adequado com a seguinte alteração:

A dose recomendada de Alvesco é de 160 microgramas uma vez por dia, o que conduz a um controlo da asma na maior parte dos doentes. Contudo, nos asmáticos graves, um estudo de 12 semanas mostrou que uma dose de 640 µg/d (administrada como 320 µg/d duas vezes por dia) assegurou uma redução da frequência das exacerbações, mas sem uma melhoria da função pulmonar (ver secção 5.1).

Adicionalmente, o TAIM aceitou alterar o enunciado da Secção 5.1, por forma a incluir pormenores adicionais sobre o estudo M1 140, mostrando assim a existência de uma diferença estatisticamente

significativa entre as doses diárias de 160 µg e 640 µg de ciclesonida no que respeita à ocorrência de exacerbações após o primeiro dia do estudo. O enunciado proposto para o Folheto Informativo também foi alterado de forma a ficar em consonância com a alteração do RCM, no final do procedimento do CMDh. As alterações do Folheto Informativo incluem uma nota sobre o aumento da dose de Alvesco até 640-µg/dia, administrada como 320 µg/d duas vezes por dia, por um curto período de tempo em pacientes que demonstrem um agravamento dos sintomas da asma. Não obstante, a nota refere também a falta de dados que permitam confirmar os efeitos terapêuticos adicionais desta abordagem após três meses com a dose disponível mais elevada.

3. Foi pedido ao TAIM que explicasse as diferentes abordagens científicas exequíveis para a realização de um estudo devidamente concebido que comparasse 160 µg, 320 µg e 640 µg com o propósito de clarificar a relação eficácia/segurança da dose de 160 µg em comparação com as doses de 320 µg e 640 µg nos asmáticos graves. Um tal estudo deve estar em conformidade com a nota de orientação sobre a investigação de medicamentos no tratamento da asma CPMP/EWP/2922/01.

O CHMP foi de parecer que o TAIM identificou uma população-alvo de doentes exequível em termos de resposta. Estes doentes são parcialmente controlados de acordo com as mais recentes directrizes da GINA (*Global Initiative for Asthma*). O período de tratamento e o parâmetro de avaliação final primário parecem ser adequados para medir o benefício potencial de doses mais altas de ciclesonida. O estudo concebido de modo a mostrar uma diferença estatisticamente significativa entre todas as doses é considerado o mais adequado de um ponto de vista estatístico e clínico. O ensaio proposto (denominado cenário B) deve gerar todas as informações de que o requerente necessita para apresentar uma alteração à Secção 4.2 do RCM que inclua uma recomendação para o uso de doses mais altas de ciclesonida, tal como proposto pelo TAIM.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que:

- o enunciado proposto para a Secção 4.2 do RCM no final do procedimento do CMDh foi alterado de forma a reflectir que, nos asmáticos graves, um estudo de 12 semanas mostrou que uma dose de 640 µg/d (administrada como 320 µg/d duas vezes por dia) levou a uma redução da frequência de exacerbações, mas sem uma melhoria da função pulmonar,

- o enunciado proposto para a Secção 5.1 do RCM, foi alterado para incluir pormenores adicionais sobre o estudo MI 140, no final do procedimento do CMDh,

- o enunciado proposto para as Secções 3, 4 e 5 do Folheto Informativo foi alterado em conformidade no final do procedimento do CMDh,

- o TAIM propôs a realização de um estudo adequado destinado a clarificar a questão importante sobre a utilização a longo prazo das doses diárias de 320 µg e 640 µg,

o CHMP recomendou a concessão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado para o Alvesco e denominações associadas, com alterações nas secções relevantes das Informações do Medicamento e com compromissos a serem honrados. O Resumo de Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo revistos são estipulados no Anexo III do Parecer sobre o Alvesco e denominações associadas (ver Anexo I). As condições para a Autorização de Introdução no Mercado são estipuladas no Anexo IV.

O requerente/TAIM deve comprometer-se a obter aconselhamento científico relativamente ao desenvolvimento de um desenho de estudo adequado e à execução de tal(is) estudo(s) de modo a

fornecer informações adicionais acerca do uso da dose mais alta de Alvesco para o controlo da asma grave.

ANEXO III

ALTERAÇÕES AO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

O Resumo das Características do Medicamento corresponde à versão final concluída no procedimento de Grupo de Coordenação com as seguintes alterações:

4.2 Posologia e modo de administração

O medicamento é apenas para utilização por inalação.

Posologia recomendada para adultos e adolescentes:

A dose recomendada de Alvesco é de 160 micrograms uma vez por dia, que conduz ao controlo da asma na maioria dos doentes. No entanto, em doentes com asma grave, um estudo de 12 semanas revelou que uma dose de 640 microgramas/dia (administradas em 320 microgramas duas vezes por dia) demonstrou uma redução na frequência de exacerbações, mas sem uma melhoria da função pulmonar (ver secção 5.1).

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Ciclesonida apresenta uma baixa afinidade de ligação para o receptor de glucocorticóides. Após inalada por via oral, ciclesonida é convertida enzimaticamente nos pulmões, no principal metabolito (C21-desmetilpropionil-ciclesonida) que tem uma actividade anti-inflamatória acentuada, sendo portanto, considerado como o metabolito activo.

Em quatro ensaios clínicos, ciclesonida demonstrou reduzir a hiperreactividade das vias aéreas à adenosina monofosfato em doentes hiperreactivos com o efeito máximo observado com a dose de 640 microgramas. Num outro ensaio, o pré-tratamento com ciclesonida durante sete dias atenuou significativamente as reacções nas fases inicial e tardia após provocação com o alérgeno inalado. O tratamento com ciclesonida inalado também demonstrou atenuar o aumento das células inflamatórias (eosinófilos totais) e os mediadores inflamatórios na expectoração induzida.

Um estudo controlado com placebo comparou a AUC do cortisol plasmático em 24 horas em 26 doentes asmáticos adultos após 7 dias de tratamento. Em comparação com o placebo, as médias no período de 24 horas de cortisol plasmático (AUC(0-24)/24 horas) após tratamento com ciclesonida nas doses de 320, 640 e 1280 microgramas/dia não diminuíram de modo estatisticamente significativo nem foi observado um efeito dependente da dose.

Num ensaio clínico que envolveu 164 doentes asmáticos adultos dos sexos masculino e feminino, ciclesonida foi administrada em doses de 320 microgramas ou 640 microgramas/dia, durante 12 semanas. Após estimulação com 1 e 250 microgramas de cosintropina, não foram observadas alterações significativas dos níveis do cortisol plasmático em relação ao placebo.

Ensaio com dupla ocultação controlados com placebo com a duração de 12 semanas em adultos e adolescentes mostraram que o tratamento com ciclesonida, originou melhoria da função pulmonar, determinada pelo FEV1 (volume expiratório máximo/segundo) e pelo fluxo expiratório máximo, melhor controlo dos sintomas da asma e menor necessidade de agonistas beta-2 inalados.

Num estudo de 12 semanas com 680 doentes asmáticos graves, previamente tratados com 500 – 1000 microgramas de propionato de fluticasona por dia, ou equivalente, 87,3% e 93,3% dos doentes mantiveram-se sem exacerbações durante o tratamento com 160 ou 640 microgramas de ciclesonida, respectivamente. No final do período de estudo de 12 semanas, os resultados mostraram uma diferença estatisticamente relevante entre as doses de 160 microgramas e 640 microgramas por dia de ciclesonida em relação à ocorrência de exacerbação após o primeiro dia do estudo: 43 doentes/339 (=12,7%) no grupo de 160 microgramas/dia e 23 doentes/341 (6,7%) no grupo de 640 microgramas/dia (razão de desvio = 0,526 p=0,0134). Ambas as doses de ciclesonida originaram valores de FEV1 comparáveis às 12 semanas. Foram observados efeitos secundários relacionados com o tratamento em 3,8% e 5% dos doentes tratados, com 160 ou 640 microgramas por dia de ciclesonida, respectivamente. Não foi

realizado nenhum estudo para comparar as doses diárias de 160 microgramas, 320 microgramas e 640 microgramas em doentes com asma grave.

ROTULAGEM

A rotulagem válida corresponde à versão final concluída no procedimento do Grupo de Coordenação.

FOLHETO INFORMATIVO

O folheto informativo válido corresponde à versão final concluída no procedimento do Grupo de Coordenação com as seguintes alterações:

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Alvesco 40, 80 e 160 microgramas, solução de inalação pressurizada Ciclesonide

Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Alvesco e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Alvesco (Este capítulo contém informação importante para a sua segurança)
3. Como utilizar Alvesco
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Alvesco
6. Outras informações

3. COMO UTILIZAR ALVESCO

Utilize sempre este medicamento exactamente de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico, se tiver dúvidas.

- Se tiver começado a utilizar este medicamento em vez de corticosteróides em comprimidos, ou juntamente com os corticosteróides, ver secção 2: Doentes que já estão a tomar corticosteróides orais em comprimidos.

Que quantidade de Alvesco devo tomar diariamente?

O seu médico deve informá-lo sobre a quantidade de medicamento que necessita de tomar diariamente. A posologia depende das suas necessidades individuais.

- A dose recomendada de Alvesco é de 160 microgramas uma vez por dia, que origina o controlo da asma na maioria dos doentes.
- Em alguns doentes, a redução da dose para 80 microgramas uma vez por dia, pode ser a posologia adequada para manter o controlo eficaz da asma.
- Pode ser necessário aumentar a posologia de Alvesco em doentes com asma grave. Esta pode ser até 640 microgramas por dia, administradas em 320 microgramas duas vezes por dia, mas não existem disponíveis dados que confirmem o efeito terapêutico adicional após 3 meses com estas doses superiores.

Se necessário, o seu médico pode também prescrever comprimidos de corticosteróides e/ou, em caso de infecção, um antibiótico.

- O seu médico deve ajustar a sua posologia à dose mínima necessária para o controlo da asma.
- Deverá começar a notar uma melhoria dos sintomas (sibilos, sensação de aperto no peito e tosse) no prazo de 24 horas.

Quando devo usar o meu Alvesco inalador?

Na maioria dos casos, ou de manhã, ou à noite – uma ou duas inalações uma vez por dia. Siga muito cuidadosamente as indicações do seu médico. É importante tomar Alvesco regularmente todos os dias, mesmo que já se sinta melhor.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, Alvesco, pode causar efeitos secundários, apesar de estes não se manifestarem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários observados com Alvesco são geralmente ligeiros. Na maioria dos casos, pode prosseguir o seu tratamento. Os efeitos secundários que poderá sentir são:

Efeitos secundários muito raros (prováveis em menos do que 1 dos 10.000 doentes):

Reacções de hipersensibilidade imediata ou retardada, tais como inchaço dos lábios, da língua e da garganta (angiodema). Os doentes que tenham estes sintomas devem interromper o tratamento e procurar apoio médico imediato.

Efeitos secundários pouco comuns (prováveis em menos do que 1 em 100 doentes):

- rouquidão, tosse após a inalação, aumento dos sibilos após a inalação
- mau sabor na boca, sensação de ardor, inflamação, irritação, secura da boca ou da garganta
- erupção cutânea e/ou eczema, provocando comichão e vermelhidão.

Alvesco pode afectar a produção normal de corticosteróides do seu organismo. Isto é particularmente visível nos doentes submetidos a doses elevadas durante um período de tempo prolongado. Este efeitos secundários podem incluir:

- atraso de crescimento nos adolescentes
- perda de massa óssea
- eventual enevoamento do cristalino (cataratas) causando visão borrosa
- perda de visão, provocada pelo aumento anormal da pressão intraocular (glaucoma)
- cara em forma de “meia lua”, aumento do peso no tronco, e emagrecimento dos braços e pernas (sinais do tipo Cushing ou síndrome de Cushing).

Os adolescentes que seguem um tratamento com corticosteróides durante um período de tempo prolongado devem ter a sua altura controlada regularmente pelo seu médico. Se a taxa de crescimento for lenta, o seu médico irá ajustar o seu tratamento, se possível, para a menor dose em que se mantém o controle eficaz da asma.

Comprimidos de esteróides podem originar mais efeitos secundários do que um inalador de esteróides como o Alvesco. Se tiver tomado ou estiver a tomar comprimidos de esteróides antes ou durante a utilização do Alvesco, o risco de ocorrência destes efeitos secundários pode continuar durante algum tempo. Visitas regulares ao seu médico asseguram que está a tomar a dose certa de Alvesco. As visitas regulares também permitem identificar quaisquer efeitos secundários iniciais e reduzir a probabilidade do seu agravamento.

Lembre-se que:

Os benefícios esperados do seu medicamento são geralmente superiores ao risco de sofrer quaisquer efeitos secundários graves.

Se algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR ALVESCO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

O recipiente contém um líquido pressurizado. Não conservar acima de 50°C.

O recipiente não deve ser furado, partido ou queimado mesmo se parecer estar vazio.

Tal como com a maioria dos medicamentos inaláveis contidos em recipientes pressurizados, o efeito terapêutico do medicamento pode diminuir se o recipiente estiver frio. No entanto, Alvesco liberta a mesma dose de - 10°C a + 40°C.

Não utilize o seu inalador após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior a seguir a EXP. O prazo de validade refere-se ao último dia desse mês.

Se o seu médico decidir suspender o tratamento, ou quando o inalador estiver vazio, devolva-o ao seu farmacêutico, para que possa ser descartado com segurança. Isto é importante porque podem ficar vestígios de medicamento no recipiente, mesmo que pense que o recipiente possa estar vazio.

ANEXO IV

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CONDIÇÕES CONSIDERADAS FUNDAMENTAIS PARA A UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO, INCLUINDO FARMACOVIGILÂNCIA

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, devem assegurar o cumprimento das seguintes condições por parte do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- O requerente/titular da Autorização de Introdução no Mercado deve comprometer-se a obter aconselhamento científico relativamente ao desenvolvimento de um desenho de estudo adequado e à execução de tal(is) estudo(s) de modo a fornecer informações adicionais acerca do uso da dose mais alta de Alvesco para o controlo da asma grave.