

ПРИЛОЖЕНИЕ I

СПИСЪК С ИМЕНА (СВОБОДНО ИЗБРАНИ), ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ, ЗАЯВИТЕЛ В СТРАНА-ЧЛЕНКА

<u>Държава</u> <u>членка</u> <u>ЕО/ЕИЗ</u>	<u>Притежател</u> <u>на</u> <u>разрешението</u> <u>за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно</u> <u>избрано)</u>	<u>Количество на</u> <u>активното</u> <u>вещество в</u> <u>дозова единица</u>	<u>Лекарствена</u> <u>форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание</u> <u>(концентрац</u> <u>ия)</u>
Австрия		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	15 U (USP)/флакон
Белгия		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	15 U (USP)/флакон
България		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	15 U (USP)/флакон
Чехия		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение	15 U (USP)/флакон

<u>Държава</u> <u>членка</u> <u>ЕО/ЕИЗ</u>	<u>Притежател</u> <u>на</u> <u>разрешението</u> <u>за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно</u> <u>избрано)</u>	<u>Количество на</u> <u>активното</u> <u>вещество в</u> <u>дозова единица</u>	<u>Лекарствена</u> <u>форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание</u> <u>(концентрац</u> <u>ия)</u>
		2003 RN Haarlem, Холандия				Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	
Дания		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	Bleomycin “Teva”	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	15 U (USP)/флакон
Естония		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	Bleomycin Teva	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	15 U (USP)/флакон
Франция		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение	15 U (USP)/флакон

<u>Държава</u> <u>членка</u> <u>ЕО/ЕИЗ</u>	<u>Притежател</u> <u>на</u> <u>разрешението</u> <u>за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно</u> <u>избрано)</u>	<u>Количество на</u> <u>активното</u> <u>вещество в</u> <u>дозова единица</u>	<u>Лекарствена</u> <u>форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание</u> <u>(концентрац</u> <u>ия)</u>
						Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	
Германия		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Intramuscular injection Intravenous administration Intra-pleural injection	15 U (USP)/флакон
Италия		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	Bleomicina TEVA, 15 U polvere per soluzione iniettabile	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	15 U (USP)/флакон
Латвия		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	Bleomycin Teva	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	15 U (USP)/флакон
Литва		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552	Bleomycin Teva	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение	15 U (USP)/флакон

<u>Държава</u> <u>членка</u> <u>ЕО/ЕИЗ</u>	<u>Притежател</u> <u>на</u> <u>разрешението</u> <u>за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно</u> <u>избрано)</u>	<u>Количество на</u> <u>активното</u> <u>вещество в</u> <u>дозова единица</u>	<u>Лекарствена</u> <u>форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание</u> <u>(концентрац</u> <u>ия)</u>
		2003 RN Haarlem, Холандия				Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	
Люксембург		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Локално/вътретуморно приложение	15 U (USP)/флакон
Холандия		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	15 U (USP)/флакон
Норвегия		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно	15 U (USP)/флакон

<u>Държава членка ЕО/ЕИЗ</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание (концентрац ия)</u>
						приложение	
Полша		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	Bleomycin Teva	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	15 U (USP)/флакон
Португалия		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	Bleomicina Teva	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	15 U (USP)/флакон
Словакия		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	15 U (USP)/флакон
Словения		Pharmachemie B.V. Swensweg 5	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция	15 U (USP)/флакон

<u>Държава</u> <u>членка</u> <u>ЕО/ЕИЗ</u>	<u>Притежател</u> <u>на</u> <u>разрешението</u> <u>за употреба</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно</u> <u>избрано)</u>	<u>Количество на</u> <u>активното</u> <u>вещество в</u> <u>дозова единица</u>	<u>Лекарствена</u> <u>форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание</u> <u>(концентрац</u> <u>ия)</u>
		P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	raztopino za injiciranje		разтвор	Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	
Испания		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Холандия	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución inyectable EFG	15 U (USP)/флакон	Прах за инжекционен разтвор	Интрамускулна инжекция Подкожна инжекция Интравенозно приложение Интраартериално приложение Интраплеврално приложение Интраперитонеално приложение Локално/вътретуморно приложение	15 U (USP)/флакон

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА BLEOMYCIN PHARMACHEMIE И СРОДНИ ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Блеомицин принадлежи към цитостатичните антибиотици: представлява смес от структурно свързани, алкални, водоразтворими, гликопептидни антибиотици с цитостатичен ефект. Ефектът на блеомицин се дължи на взаимодействието му с едно- и двойноверижна ДНК, водещо до разкъсвания в единичната и двойната верига, в резултат на което се потискат клетъчното делене, растежът и синтезът на ДНК. В по-малка степен блеомицин повлиява и синтеза на РНК и белтъците. Блеомицин почти винаги се прилага в комбинация с други цитостатични лекарства и/или лъчетерапия. В Нидерландия понастоящем блеомицин е одобрен за приложение при следните показания:

- *Плоскоклетъчен карцином в областта на главата и шията*
- *Плоскоклетъчен карцином на външните гениталии: карцином на пениса, карцином на шийката на матката*
- *(Не-)Ходжкинов лимфом и други злокачествени лимфومي*
- *Карцином на тестисите*
- *Интраплеврална терапия при злокачествен плеврален излив*

За Bleomycin Pharmachemie е подадено генерично заявление въз основа на разрешението за употреба, издадено за референтния продукт в Нидерландия на 18 ноември 1997 г. Възражаващата държава-членка, Германия, изразява опасения относно предложените показания. Тъй като оценката на съотношението полза/риск за тези показания е отрицателно за оригиналния продукт и тъй като по-късно те са премахнати от одобрените за всички съдържащи блеомицин продукти в Германия, тези показания се смятат за нови и възражаващата държава-членка счита, че представената информация не е достатъчна за издаване на разрешение за употреба за предложените нови показания. Въпреки че заявителят е склонен да премахне показанията, срещу които възражава възражаващата заинтересована държава-членка, референтната държава-членка и други позитивно настроени заинтересовани държави-членки подкрепят запазването им. Тъй като не може да се постигне консенсус, Координационната група за процедурата за взаимно признаване и за децентрализираната процедура (CMD(h)) сезира Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP). CHMP разглежда наличните данни с цел да установи дали двете показания могат да бъдат подкрепени.

CHMP отбелязва, че блеомицин се използва в клиничната практика от 60-те години, с което се обяснява липсата на клинична програма за развитие. Повечето представени данни описват блеомицин като съставка на многокомпонентна химиотерапия, включваща цисплатин, и следователно индивидуалният принос на блеомицин не може да бъде недвусмислено определен. Въпреки това много проучвания и публикации ясно показват, че блеомицин е ефикасен.

По отношение на показанието „Рак в областта на главата и шията“, CHMP счита, че въпреки че блеомицин има очевидни недостатъци, свързани с неговата токсичност (пулмонит, белодробна фиброза, стоматит и кожни промени), все пак той има място в (неoadjuвантното) лечение на заболяването. В допълнение към вече предоставената документация по време на децентрализираната процедура, подкрепяща скромната, но сигурна роля на блеомицин за лечението на плоскоклетъчен карцином в областта на главата и шията, няколко последни доклада подкрепят мястото му заедно с други химиотерапевтични схеми, показващи както степен на възстановяване от 34% при лечение от втора линия, така и подобрение на локорегионалния контрол и преживяемостта при пациенти с напреднал рак в областта на главата и шията, при едновременно постоперативно лъче- и химиотерапевтично лечение с митомицин С и блеомицин. Въпреки че понастоящем блеомицин не се смята за основен компонент на системно лечение от първа линия на плоскоклетъчния карцином в областта на главата и шията, той все още представлява възможност за лечение за (съпътстваща) химиотерапия или заедно с лъчетерапия и следователно не трябва да се смята за излязъл от употреба за това показание. По тези причини CHMP счита показанието за приемливо.

По отношение на показанието „Епидермоиден карцином на външните гениталии“, СНМР отбелязва, че блеомицин все още се използва при рак на шийката на матката и макар да се смята, че клиничната му ефикасност е умерена за това показание, както и при рак на пениса, няколко скорошни проучвания показват значимостта на блеомицин при тези показания. Комбинацията от блеомицин, виндезин, митомицин С и цисплатин при пациенти с рецидивиращ и/или метастатичен плоскоклетъчен карцином на шийката на матката напоследък е показана като благоприятна по отношение на преживяемостта, а едно фаза II проучване показва, че блеомицин може да бъде част от клинично значима схема на лечение, алтернативна на цисплатин, при пациенти с рецидивиращ рак на шийката на матката. Въпреки че отговорът на лечението е като цяло по-висок при схемите, съдържащи блеомицин, допълнителната токсичност е ясно изразена. Освен това трудността да се оцени индивидуалната ефикасност на блеомицин, когато резултатите са придобити с комбинирани схеми, е взета предвид, но все пак общата благоприятна ефикасност на блеомицин-съдържащите схеми подкрепя показанието за блеомицин.

СНМР счита, че въпреки че блеомицин явно не е компонент от първа линия за системното лечение на рака на шийката на матката, той остава полезно цитостатично лекарство, което трябва да остане налично за пациентите за това показание. Същото може да се каже за показанието „рак на пениса“; то се подкрепя от доклади, показващи умерена ефикасност при това заболяване. Следователно, въпреки явната токсичност и умерена ефикасност СНМР счита, че блеомицин е ценна възможност за системно лечение, ако се прецени като необходим при тези показания. При комбинираната терапия блеомицин също има стойност, въпреки че доказателствата за индивидуалния принос на блеомицин не могат да бъдат оценени.

СНМР отбелязва също, че блеомицин все още се използва и се споменава в съвременните насоки за лечение в Европа и Северна Америка, например при плоскоклетъчен карцином в областта на главата и шията: Практически насоки в онкологията – v.2.2008 (NCCN, USA), Сборникът CCO (Cancer Care Ontario), ревизиран през 2006/2007, и Насоките за карцином на пениса (март 2004) на Европейската асоциация по урология.

В заключение СНМР счита, че тази ефикасност превишава токсичността на продукта и че съотношението полза/риск е положително. По тези причини СНМР изразява становището, че блеомицин все още е ценно лекарство за химиотерапия, и приема целостта на предложените показания за Bleomycin Pharmachemie:

Блеомицин е показан за лечение на:

- *Плоскоклетъчен карцином в областта на главата и шията, външните гениталии и шийката на матката.*
- *Ходжкинов лимфом.*
- *Не-Ходжкинов лимфом със средна и висока степен на злокачественост при възрастни.*
- *Карцином на тестисите (семином и не-семином).*
- *Интраплеврална терапия при злокачествен плеврален излив.*

ОСНОВАНИЯ ЗА СТАНОВИЩЕ

Като се има предвид, че

- установената ефикасност на блеомицин е по-голяма от наблюдаваните рискове от токсичност,
- ефикасността на блеомицин може да се приеме за доказана чрез публикуваните данни в литературата и съвременните насоки за лечение в Европа и Северна Америка
- и предвид съвременното терапевтично приложение на блеомицин,

СНМР препоръчва издаване на разрешения за употреба, за които Кратките характеристики на продукта, означенията върху опаковките и листовките се запазват като крайни версии, съгласувани по време на процедурата на Координационната група, както е посочено в Приложение III за Bleomycin Pharmachemie и сродни имена (вж. Приложение I).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Валидните Кратка характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката за пациента са последни версии, постигнати при процедура на Координационната група.