

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM,
STYRKE, INDGIVELSESVÆJE, ANSØGERE, I MEDLEMSSTATERNES**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings tilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentrati on</u>
Østrig		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Belgien		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Bulgarien		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Tjekkiske republik		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Danmark		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleomycin “Teva”	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings tilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentrati on</u>
						Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	
Estland		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Frankrig		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Tyskland		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Intravenøs anvendelse Intrapleural anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Italien		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleomicina TEVA, 15 U polvere per soluzione iniettabile	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Letland		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings tilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentrati on</u>
						Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	
Litauen		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Luxemborg		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Nederlandene		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Norge		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, N Nederlandene	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske, opløsning	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Polen		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem,	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsførings tilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentra- tion)</u>
		Nederlandene				Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	
Portugal		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleomicina Teva	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Slovakiet		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Slovenien		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas
Spanien		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederlandene	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución inyectable EFG	15 U (USP)/ hætteglas	Pulver til injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse Subkutan anvendelse Intravenøs anvendelse Intraarteriel anvendelse Intrapleural anvendelse Intraperitoneal anvendelse Lokal/Intratumoral anvendelse	15 U (USP)/ hætteglas



European Medicines Agency

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF BLEOMYCIN PHARMACHEMIE OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Bleomycin tilhører gruppen af cytostatiske antibiotika. Det er en blanding af strukturelt relaterede, alkaliske, vandopløselige, glycopeptidantibiotika med en cytostatisk virkning. Bleomycins virkning ligger i indskydningen i enkelte og dobbelte DNA-streng, således at der opstår sprængninger i disse streng, hvilket hæmmer celledeling, vækst og DNA-syntese. Bleomycin påvirker desuden i mindre grad RNA- og proteinsyntese. Behandling med bleomycin finder næsten altid sted i kombination med andre cytostatiske midler og/eller strålebehandling. I Nederlandene er bleomycin på nuværende tidspunkt godkendt til følgende indikationer:

- *Pladecellekarcinomer i hoved og hals*
- *Pladecellekarcinomer i ydre kønsdele: peniscancer, cancer i livmoderhalsen*
- *(Non-)Hodgkins lymfomer og andre maligne lymfomer*
- *Testikelcancer*
- *Interpleural behandling af malign pleural effusion*

Ansøgningen for Bleomycin Pharmachemie er indsendt som generisk ansøgning på baggrund af den markedsføringstilladelse, der blev udstedt for referenceproduktet i Nederlandene den 18. november 1997. Medlemsstaten Tyskland gjorde indsigelser på grund af betænkeligheder vedrørende de foreslåede indikationer. Da vurderingen af benefit/risk-forholdet ved disse indikationer var negativ for det oprindelige produkt, og da indikationerne som følge heraf blev fjernet fra listen over indikationer for alle bleomycinprodukter i Tyskland, blev indikationerne betragtet som nye indikationer, og Tyskland skønnede, at de forelagte oplysninger var utilstrækkelige til, at der kunne udstedes en markedsføringstilladelse for de foreslåede nye indikationer. Selv om ansøgeren var villig til at fjerne de indikationer, der blev gjort indsigelser mod af den berørte medlemsstat, ønskede referencemedlemsstaten og andre positive berørte medlemsstater at bevare de pågældende indikationer. Da der ikke kunne opnås enighed, indbragte CMD(h) sagen for CHMP. CHMP vurderede de fremlagte oplysninger for at fastslå, hvorvidt de to indikationer kan understøttes.

CHMP bemærkede, at bleomycin har været anvendt klinisk siden 1960'erne, hvilket forklarer det manglende kliniske udviklingsprogram. Størstedelen af de fremlagte oplysninger beskriver bleomycin som en del af en multistof-kemoterapi indeholdende cisplatin, og derfor kan bleomycins virkning ikke fastsættes entydigt. En række undersøgelser og publikationer viser dog tydeligt, at bleomycin har en virkning.

Hvad angår indikationen hoved-hals-cancer, er CHMP af den opfattelse, at selv om bleomycin har åbenlyse ulemper som følge af stoffets toksicitet (lungebetændelse, pulmonar fibrose, stomatitis og hudforandringer), er bleomycin stadig relevant i (neoadjuvant) behandling af sygdommen. Ud over den dokumentation, der allerede er fremlagt under den decentraliserede procedure, hvilket understøtter en besked, men dog vis rolle for bleomycin i behandlingen af pladecellekarcinomer i hoved og hals, understøtter en række nylige rapporter bleomycins rolle i forbindelse med andre kemoterapeutiske dele. Der ses en helbredelsesrate på 34 % ved andetvalsbehandling samt forbedret lokoregional kontrol og overlevelse hos patienter med fremskreden hoved-hals-cancer ved hjælp af samtidig postoperativ strålebehandling og kemoterapeutisk behandling med mitomycin C og bleomycin. Selv om bleomycin på nuværende tidspunkt ikke betragtes som en vigtig del af den hyppigst foretrukne systemiske behandling af pladecellekarcinomer i hoved og hals, udgør det dog en behandlingsmulighed for (samtidig) kemoterapi eller i kombination med strålebehandling og kan derfor ikke anses for forældet for denne indikation. CMPH vurderer derfor, at indikationen er acceptabel.

Hvad angår indikationen i epidermoide karcinomer i de ydre kønsdele, bemærkede CMPH, at bleomycin stadig anvendes ved livmoderhalskræft, og det blev besluttet, at selv om den kliniske virkning er beskeden ved denne indikation såvel som ved peniscancer, har adskillige nylige forsøg

påvist bleomycins betydning ved anvendelse til disse indikationer. Kombinationen af bleomycin, vindesin, mitomycin C og cisplatin hos patienter med tilbagevendende og/eller metastatiske pladecellekarcinomer i livmoderhalsen er for nyligt blevet påvist at have en positiv virkning på overlevelse, og en fase II-undersøgelse påviste bleomycin som en del af et klinisk relevant alternativt behandlingsregime til cisplatin hos patienter med tilbagevendende livmoderhalskræft. Selv om responsraterne generelt er højere for behandlinger, hvori bleomycin indgår, anerkendes den øgede toksicitet. Det anerkendes desuden, at virkningen af bleomycin alene dårligt kan vurderes ved kombinationsbehandling, men den overordnede positive virkning af behandling, hvori bleomycin indgår, understøtter indikationen for bleomycin.

CMPH vurderede, at selv om bleomycin ikke er et oplagt førstevalg for systemisk behandling af livmoderhalskræft, er bleomycin stadig et nyttigt cytostatisk lægemiddel, der fortsat skal være til rådighed for patienter med denne indikation. Det samme gælder for indikationen peniscancer, hvor indikationen understøttes af rapporter, der antyder en beskedne virkning for denne sygdom. På trods af den åbenlyse toksicitet og den beskedne virkning vurderede CMPH derfor, at bleomycin er en værdifuld behandlingsmulighed for systemisk behandling, hvis det skønnes nødvendigt ved disse indikationer. Også som kombinationsbehandling er bleomycin nyttig, selv om der ikke foreligger bevis for virkningen af bleomycin alene.

CMPH bemærkede, at bleomycin stadig anvendes og også nævnes i aktuelle behandlingsvejledninger i Europa og Nordamerika, eksempelvis i forbindelse med pladecellekarcinomer i hoved og hals: "Practice Guidelines in Oncology", v. 2, 2008 (HCCN, USA), "CCO (Cancer Care Ontario) Formulary", revideret i 2006/2007, samt "Guidelines on penile cancer" (marts 2004) fra European Association of Urology.

Sluttelig konkluderede CHMP, at virkningen opvejer produktets toksicitet, og at benefit/risk-forholdet er positivt. CMPH mener derfor, at bleomycin stadig er et værdifuldt kemoterapeutisk lægemiddel, og vedtog samtlige foreslåede indikationer for Bleomycin Pharmachemie:

Bleomycin er beregnet til behandling af:

- *Pladecellekarcinomer i hoved og hals, ydre kønsdele og livmoder*
- *Hodgkins lymfomer*
- *(Non-)Hodgkins lymfomer af intermediær og høj malignitet hos voksne*
- *Testikelcancer (seminom og nonseminom)*
- *Interpleural behandling af malign pleural effusion*

BEGRUNDELSE FOR UDTALELSE

Ud fra følgende betragtninger:

- de observerede toksicitetsrisici opvejes af den fastslåede virkning af bleomycin,
- virkningen af bleomycin fastslås af den offentliggjorte litteratur samt aktuelle behandlingsvejledninger i Europa og Nordamerika,
- og på baggrund af den aktuelle terapeutiske anvendelse af bleomycin,

har CHMP anbefalet at udstede markedsføringstilladelser, hvortil produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen bibeholdes i de endelige udgaver, der er fremkommet under koordinationsgruppens procedure som nævnt i bilag III for Bleomycin Pharmachemie og tilknyttede navne (se bilag I).

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Den gældende tekst til produktresume, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner der er fastlagt ved behandling i koordinationsgruppen.