

ANHANG I

VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN DER ARZNEIMITTEL, ART DER ANWENDUNG, ANTRAGSTELLER IN DEN MITGLIEDSTAATEN

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs- form</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Österreich		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion lokale Injektion	15 U (USP)/ Durchstechfl asche
Belgien		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	15 U (USP)/ Durchstechfl asche
Bulgarien		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	15 U (USP)/ Durchstechfl asche
Tschechische Republik		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	15 U (USP)/ Durchstechfl asche
Dänemark		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552	Bleomycin “Teva”	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung	15 U (USP)/ Durchstechfl asche

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs- form</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
		2003 RN Haarlem, Niederlande			Injektionslösung	intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	
Estland		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	15 U (USP)/ Durchstechfl asche
Frankreich		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	15 U (USP)/ Durchstechfl asche
Deutschland		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion intravenöse Anwendung intrapleurale Injektion	15 U (USP)/ Durchstechfl asche
Italien		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleomicina TEVA, 15 U polvere per soluzione iniettabile	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	15 U (USP)/ Durchstechfl asche

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs- form</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Lettland		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleomycin Teva	15 U(USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	15 U (USP)/ Durchstechfl asche
Litauen		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	15 U (USP)/ Durchstechfl asche
Luxemburg		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung Intra-pleural injection lokale/intratumorale Injektionen	15 U (USP)/ Durchstechfl asche
Niederlande		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	15 U (USP)/ Durchstechfl asche
Norwegen		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske,	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung	15 U (USP)/ Durchstechfl asche

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs- form</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
		2003 RN Haarlem, Niederlande	oppløsning		Injektionslösung	intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	
Polen		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	15 U (USP)/ Durchstechfl asche
Portugal		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleomicina Teva	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	15 U (USP)/ Durchstechfl asche
Slowakei		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	15 U (USP)/ Durchstechfl asche
Slowenien		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion	15 U (USP)/ Durchstechfl asche

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der</u> <u>Genehmigung</u> für das Inverkehrbringen	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasiebezeichnung)</u> Name	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs-</u> <u>form</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u> <u>(Konzentrat</u> <u>ion)</u>
						intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	
Spanien		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Niederlande	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución inyectable EFG	15 U (USP)/ Durchstechflasche	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	intramuskuläre Injektion subkutane Injektion intravenöse Anwendung intraarterielle Anwendung intrapleurale Injektion intraperitoneale Anwendung lokale/intratumorale Injektionen	15 U (USP)/ Durchstechfl asche



European Medicines Agency

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON BLEOMYCIN PHARMACHEMIE UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Bleomycin gehört zu den zytostatischen Antibiotika: es handelt sich dabei um ein Gemisch aus strukturell verwandten alkalischen, wasserlöslichen Glykopeptid-Antibiotika mit zytostatischer Wirkung. Die Wirkung von Bleomycin beruht auf der Einlagerung (Interkalation) in DNA-Einzel- und -Doppelsträngen, was zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen und damit zur Hemmung der Zellteilung, des Wachstums und der DNA-Synthese führt. Bleomycin beeinflusst in geringerem Maß auch die RNA- und Proteinsynthese. Bleomycin wird fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder einer Bestrahlungstherapie angewendet. In den Niederlanden ist Bleomycin derzeit für folgende Anwendungsgebiete zugelassen:

- *Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereichs (SCCHN)*
- *Plattenepithelkarzinome der äußeren Genitalien: Peniskarzinom, Gebärmutterhalskarzinom*
- *(Non-)Hodgkin-Lymphom und andere maligne Lymphome*
- *Hodenkarzinom*
- *Intrapleurale Therapie einer malignen Pleuraeffusion.*

Der Antrag für Bleomycin Pharmachemie wurde als generischer Antrag auf der Grundlage der am 18. November 1997 für das Referenzprodukt in den Niederlanden erteilten Genehmigung für das Inverkehrbringen gestellt. Von einem Widerspruch einlegenden Mitgliedstaat, Deutschland, wurden Bedenken hinsichtlich der vorgeschlagenen Anwendungsgebiete vorgebracht. Da die Nutzen/Risiko-Bewertung des Ursprungsproduktes für diese Anwendungsgebiete negativ ausfiel und die Anwendungsgebiete deshalb aus den genehmigten Indikationen aller Bleomycin enthaltenden Produkte in Deutschland entfernt wurden, wurden die Anwendungsgebiete als neu erachtet, und der Widerspruch einlegende Mitgliedstaat hielt die eingereichten Daten für nicht ausreichend, um für die vorgeschlagenen neuen Anwendungsgebiete eine Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erteilen. Wenngleich der Antragsteller bereit war, die Indikationen, gegen die der Widerspruch einlegende betroffene Mitgliedstaat (CMS) Widerspruch einlegte, zu entfernen, sprachen sich der Referenzmitgliedstaat (RMS) und die anderen befürwortend eingestellten CMS dafür aus, diese Indikationen beizubehalten. Weil kein Konsens zu erreichen war, verwies die CMD(h) das Verfahren an den CHMP. Der CHMP nahm eine Bewertung der vorliegenden Daten vor um festzustellen, ob die beiden Anwendungsgebiete befürwortet werden können.

Der CHMP wies darauf hin, dass Bleomycin seit den 1960er Jahren klinisch angewendet wird, was das Fehlen eines klinischen Entwicklungsprogramms erklärt. Da die meisten der vorgelegten Daten Bleomycin als Bestandteil einer aus mehreren Arzneimitteln, einschließlich Cisplatin, bestehenden Chemotherapie beschreiben, kann der individuelle Beitrag von Bleomycin nicht zweifelsfrei bestimmt werden. Die Wirksamkeit von Bleomycin geht jedoch aus einer Reihe von Studien und Veröffentlichungen eindeutig hervor.

Was die Indikation für Karzinome im Kopf- und Halsbereich betrifft, ist der CHMP der Ansicht, dass Bleomycin zwar offensichtliche Nachteile im Zusammenhang mit seiner Toxizität (Pulmonitis, Lungenfibrose, Stomatitis und Hautveränderungen) aufweist, aber bei der (neoadjuvanten) Behandlung der Krankheit dennoch eine Aufgabe hat. Zusätzlich zu der bereits während des dezentralisierten Verfahrens vorgelegten Dokumentation, die eine moderate, jedoch sichere Rolle von Bleomycin bei der Behandlung von SCCHN belegt, spricht eine Reihe jüngerer Meldungen für die Rolle von Bleomycin in Verbindung mit anderen chemotherapeutischen Einheiten. Diese stellten ein Wiederfindungsverhältnis (Recovery-Ratio, RR) von 34 % bei der Zweitlinienbehandlung sowie eine Verbesserung der loko-regionalen Kontrolle und des Überlebens bei Patienten mit fortgeschrittenem HNC durch gleichzeitige postoperative Bestrahlung und Chemotherapie mit Mitomycin C und Bleomycin fest. Bleomycin gilt zwar derzeit nicht als essenzieller Bestandteil bei der systemischen Erstlinienbehandlung eines SCCHN, stellt aber nichtsdestotrotz eine Behandlungsoption als

(begleitende) Chemotherapie oder in Verbindung mit einer Bestrahlungstherapie dar und kann daher für diese Indikation nicht als obsolet betrachtet werden. Nach Ansicht des CHMP ist diese Indikation daher zulässig.

Hinsichtlich der Indikation bei einem Epidermoidkarzinom der äußeren Genitalien wies der CHMP darauf hin, dass Bleomycin bei Gebärmutterhalskrebs derzeit noch immer angewendet wird, und es wurde eingeräumt, dass trotz der moderaten klinischen Wirksamkeit bei dieser Indikation und bei Peniskrebs mehrere kürzlich durchgeführte Studien die Signifikanz von Bleomycin bei diesen Indikationen aufgezeigt haben. Kürzlich erbrachte die Kombination von Bleomycin, Vindesin, Mitomycin C und Cisplatin bei Patientinnen mit rezidivierendem und/oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom des Gebärmutterhalses einen Überlebensvorteil, und einer Phase-II-Studie zufolge ist Bleomycin bei Patientinnen mit rezidivierendem Gebärmutterhalskrebs Teil einer klinisch relevanten Alternativbehandlung zu Cisplatin. Wenngleich die Ansprechraten bei Bleomycin enthaltenden Behandlungen im Allgemeinen höher sind, ist die zusätzliche Toxizität eine anerkannte Tatsache. Außerdem wird eingeräumt, dass die Bewertung der alleinigen Wirksamkeit von Bleomycin bei Erhalt von Ergebnissen mit Kombinationsbehandlungen erschwert ist, aber die günstige Gesamtwirksamkeit von Bleomycin enthaltenden Behandlungen spricht für die Indikation für Bleomycin.

Nach Ansicht des CHMP ist Bleomycin zwar keine nahe liegende Erstlinienkomponente für die systemische Behandlung eines Gebärmutterhalskarzinoms, aber nach wie vor ein nützliches Zytostatikum, das den Patientinnen für diese Indikation weiterhin verfügbar bleiben muss. Dasselbe gilt für das Anwendungsgebiet Peniskrebs. Diese Indikation wird durch Berichte befürwortet, welche auf eine moderate Wirksamkeit bei dieser Krankheit schließen lassen. Ungeachtet der offenkundigen Toxizität und moderaten Wirksamkeit hält der CHMP Bleomycin dennoch für eine wertvolle Behandlungsoption für die systemische Behandlung, sofern es bei diesen Indikationen als notwendig erachtet wird. Bleomycin ist auch im Rahmen einer Kombinationstherapie von Nutzen, obwohl der Einzelbeitrag von Bleomycin nicht bewertbar ist.

Der CHMP wies überdies darauf hin, dass Bleomycin noch in Gebrauch ist und auch in den aktuellen Behandlungsleitlinien in Europa und Nordamerika, wie beispielsweise in SCCN: Leitlinien für die onkologische Praxis -v.2.2008 (HCCN, USA), dem CCO (Cancer Care Ontario) Formulary in der überarbeiteten Fassung von 2006/2007 und den Leitlinien für Peniskarzinom (März 2004) der European Association of Urology, erwähnt wird.

Abschließend beschloss der CHMP, dass diese Wirksamkeit gegenüber der Toxizität des Produktes überwiegt, und dass das Nutzen/Risiko-Gleichgewicht positiv ausfällt. Der CHMP ist daher der Ansicht, dass Bleomycin nichtsdestotrotz ein wertvolles Chemotherapeutikum ist, und nahm alle vorgeschlagenen Anwendungsgebiete für Bleomycin Pharmachemie an:

Bleomycin ist bestimmt für die Behandlung von:

- *Plattenepithelkarzinomen (SCC) des Kopf- und Halsbereichs, der äußeren Genitalien und des Gebärmutterhalses.*
- *Hodgkin-Lymphom.*
- *Non-Hodgkin-Lymphom intermediärer und hoher Malignität bei Erwachsenen.*
- *Hodenkarzinom (Seminom und Nicht-Seminom).*
- *Intrapleurale Therapie einer malignen Pleuraeffusion.*

BEGRÜNDUNG DES GUTACHTENS

In Erwägung nachstehender Gründe:

- die bekannte Wirksamkeit von Bleomycin überwiegt gegenüber den festgestellten Toxizitätsrisiken,
- die Wirksamkeit von Bleomycin kann als durch die veröffentlichte Fachliteratur und die aktuellen Behandlungsleitlinien in Europa und Nordamerika bestätigt betrachtet werden,
- unter Berücksichtigung der aktuellen therapeutischen Anwendung von Bleomycin,

hat der CHMP die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Bleomycin Pharmachemie und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I), deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in der im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe vereinbarten endgültigen Version bleiben, empfohlen.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Die gültige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind, die auf Grundlage der im Verfahren der Koordinationsgruppen final verabschiedeten Versionen.