

ANEXO I

LISTA DE LOS NOMBRES, FORMAS FARMACEUTICAS, DOSIS DEL MEDICAMENTO, VIAS DE ADMINISTRACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS

<u>Estado Miembro EU</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización nr</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Concentración</u>
Austria		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía intratumoral	15 U (USP)/vial
Bélgica		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	15 U (USP)/vial
Bulgaria		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	15 U (USP)/vial
República Checa		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	15 U (USP)/vial
Dinamarca		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552	Bleomycin “Teva”	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa	15 U (USP)/vial

<u>Estado Miembro EU</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Concentración</u>
		2003 RN Haarlem, Holanda				Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	
Estonia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleomycin Teva	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	15 U (USP)/vial
Francia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	15 U (USP)/vial
Alemán		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía intravenosa Vía Intrapleural	15 U (USP)/vial
Italia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleomicina TEVA, 15 U polvere per soluzione iniettabile	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	15 U (USP)/vial

<u>Estado Miembro EU</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Concentración</u>
Letonia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleomycin Teva	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	15 U (USP)/vial
Lituania		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleomycin Teva	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	15 U (USP)/vial
Luxemburgo		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution inyectable	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía intratumoral	15 U (USP)/vial
Holanda		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	15 U (USP)/vial
Noruega		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske,	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa	15 U (USP)/vial

<u>Estado Miembro EU</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Concentración</u>
		2003 RN Haarlem, Holanda	oppløsning			Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	
Polonia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleomycin Teva	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	15 U (USP)/vial
Portugal		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleomicina Teva	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	15 U (USP)/vial
República Eslovaca		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	15 U (USP)/vial
Eslovenia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 U (USP)/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural	15 U (USP)/vial

<u>Estado</u> <u>Miembro EU</u>	<u>Titular de la</u> <u>autorización de</u> <u>comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma</u> <u>farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Concentración</u>
						Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	
España		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holanda	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución inyectable EFG	15 UI/vial	Polvo para solución inyectable	Vía intramuscular Vía subcutánea Vía intravenosa Vía Intraarterial Vía Intrapleural Vía Intraperitoneal Vía intratumoral	15 UI /vial



European Medicines Agency

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE BLEOMICINA PHARMACHEMIE Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

La bleomicina pertenece al grupo de los antibióticos citostáticos: es una mezcla de antibióticos glucopeptídicos, hidrosolubles, alcalinos con estructuras relacionadas que tienen un efecto citostático. El efecto de la bleomicina se basa en su intercalación entre las cadenas sencillas y dobles de ADN, lo que provoca rupturas de las cadenas tanto sencillas como dobles que inhiben la división y el crecimiento celulares y la síntesis de ADN. En menor medida, la bleomicina afecta también a la síntesis de proteínas y de ARN. La bleomicina se administra casi siempre en combinación con otros fármacos citostáticos, con radioterapia o con ambos. En los Países Bajos, la bleomicina está aprobada en las indicaciones siguientes:

- *Carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC)*
- *Carcinoma escamoso de genitales externos: carcinoma de pene, carcinoma de cuello uterino.*
- *Linfoma (no) hodgkiniano y otros linfomas malignos*
- *Carcinoma de testículo*
- *Tratamiento intrapleural del derrame pleural maligno.*

La solicitud de comercialización de Bleomicina Pharmachemie fue una solicitud para un genérico basada en la autorización de comercialización concedida al producto de referencia en los Países Bajos el 18 de noviembre de 1997. Alemania, un Estado miembro contrario a la autorización, planteó diversas cuestiones relacionadas con las indicaciones propuestas. Dado que la evaluación de la relación entre beneficio y riesgo en estas indicaciones fue negativa para el producto original y dado que estas indicaciones se suprimieron en consecuencia de la lista autorizada para todos los productos que contenían bleomicina en Alemania, las indicaciones se consideraron nuevas y el Estado miembro contrario a la autorización consideró que los datos presentados eran insuficientes para conceder una autorización de comercialización para las nuevas indicaciones propuestas. Aunque el solicitante estaba dispuesto a suprimir las indicaciones a las que se oponía el Estado miembro afectado (EMA) contrario, el Estado miembro de referencia (EMR) y los demás EMA conformes se mostraron partidarios de mantenerlas. Al no poderse alcanzar un consenso, el CMD(h) remitió el procedimiento al CHMP. El CHMP evaluó los datos disponibles para determinar si podían apoyarse las dos indicaciones.

El CHMP señaló que la bleomicina se utiliza en clínica desde la década de 1960, lo que explica que no exista un programa de desarrollo clínico. La mayoría de los datos presentados hace referencia a la bleomicina como un componente de pautas de poliquimioterapia que incluyen cisplatino, por lo que no es posible determinar de manera inequívoca su contribución individual, si bien diversos estudios y publicaciones indican con claridad su eficacia.

Por lo que se refiere a la indicación en el cáncer de cabeza y cuello, el CHMP opina que la bleomicina sigue teniendo cabida en el tratamiento (neoadyuvante) de la enfermedad, pese a adolecer de inconvenientes obvios relacionados con su toxicidad (neumonitis, fibrosis pulmonar, estomatitis y alteraciones cutáneas). Además de la documentación presentada anteriormente durante el procedimiento descentralizado, que confirmaba un papel modesto pero definitivo de la bleomicina en el tratamiento del CECC, hay varios informes recientes que respaldan su importancia cuando se combina con otros quimioterápicos, pues se ha identificado una tasa de recuperaciones (RR) del 34% en el tratamiento de segunda línea y una mejora del control locorregional y de la supervivencia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado mediante el tratamiento posoperatorio concomitante con radioterapia y quimioterapia con mitomicina C y bleomicina. Aunque la bleomicina no se considera actualmente un componente esencial del tratamiento sistémico de primera línea del CECC, sigue representando una opción terapéutica para la quimioterapia (concomitante) o en combinación con radioterapia, por lo que no puede considerarse obsoleta en esta indicación. En consecuencia, el CHMP consideró aceptable esta indicación.

En lo referente a la indicación para el carcinoma escamoso de genitales externos, el CHMP advirtió que la bleomicina sigue empleándose en el cáncer de cuello uterino y se reconoció que, aunque su eficacia clínica es modesta en esta indicación, igual que en el cáncer de pene, la importancia de la bleomicina en estas indicaciones ha quedado demostrada en diversos ensayos recientes. Se ha constatado recientemente que la combinación de bleomicina, vindesina, mitomicina C y cisplatino en pacientes con carcinoma escamoso de cuello uterino recurrente o metastásico resulta beneficiosa por lo que respecta a la supervivencia, y en un estudio de fase II se comprobó que la bleomicina forma parte de un tratamiento relevante alternativo al cisplatino para las pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente. Pese a que las tasas de respuesta suelen ser más altas con los tratamientos que contienen bleomicina, se admite sin dudas la toxicidad adicional. Además, se admite que es complicado valorar la eficacia aislada de la bleomicina cuando los resultados proceden de tratamientos combinados, si bien la eficacia favorable global de las pautas que contienen bleomicina respaldan la indicación del medicamento.

El CHMP consideró que la bleomicina sigue siendo un fármaco citostático útil, pese a no ser un componente de primera línea evidente en el tratamiento sistémico del cáncer de cuello uterino, y que ha de estar disponible para las pacientes con esta enfermedad. Lo mismo puede decirse para la indicación en el cáncer de pene, que está avalada por informes que señalan una modesta eficacia en esta enfermedad. Por consiguiente, a pesar de la toxicidad manifiesta y la modesta eficacia, el CHMP consideró que la bleomicina representa una opción valiosa para el tratamiento sistémico cuando se considera necesario en estas indicaciones. La bleomicina también es valiosa en combinación, aun cuando resulta imposible evaluar su contribución exclusiva.

El CHMP señaló también que la bleomicina todavía se utiliza y que también se menciona en directrices terapéuticas vigentes en Europa y Norteamérica, por ejemplo, *SCCHN: Practice Guidelines in Oncology*, v.2.2008 (HCCN, Estados Unidos), *CCO (Cancer Care Ontario) Formulary*, revisado en 2006/2007 y *Guidelines on penile cancer* (marzo de 2004) de la Asociación Europea de Urología.

En resumen, el CHMP consideró que la eficacia del medicamento supera su toxicidad y que la relación entre beneficio y riesgo es positiva. Por consiguiente, el CHMP opina que la bleomicina sigue siendo un quimioterápico valioso y aprobó la totalidad de las indicaciones propuestas para Bleomicina Pharmachemie:

La bleomicina está indicada para el tratamiento de las enfermedades siguientes:

- *Carcinoma escamoso (CECC) de cabeza y cuello, genitales externos y cuello uterino.*
- *Linfoma de Hodgkin.*
- *Linfoma no hodgkiniano de grado intermedio y alto de malignidad en los adultos.*
- *Carcinoma de testículo (seminoma y distinto del seminoma).*
- *Tratamiento intrapleural del derrame pleural maligno.*

MOTIVOS DEL DICTAMEN

Considerando

- que la eficacia demostrada de la bleomicina es mayor que los riesgos de toxicidad observados;
- que la eficacia de la bleomicina puede considerarse probada por la bibliografía publicada y por las directrices terapéuticas de Europa y Norteamérica;
- y teniendo en cuenta el uso terapéutico de la bleomicina en la actualidad;

el CHMP ha recomendado conceder la autorización de comercialización. El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos siguen siendo las versiones finales propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se mencionan en el Anexo III de la documentación de Bleomicina Pharmachemie y nombres asociados (véase Anexo I).

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, PROSPECTO Y ETIQUETADO

El Resumen de las Características del Producto, etiquetado y prospecto válidos son las versiones finales alcanzadas durante el procedimiento de coordinación del grupo.