

LISA I

**RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMI, TUGEVUSE, MANUSTAMISVIISI, TAOTLEJATE
LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa</u> <u>hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentrat</u> <u>sioon)</u>
Austria		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Lokaalne süste	15 U (USP)/viaalis
Belgia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstet	15 U (USP)/viaalis
Bulgaaria		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstet	15 U (USP)/viaalis
Tšehhi Vabariik		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstet	15 U (USP)/viaalis
Taani		Pharmachemie B.V.	Bleomycin “Teva”	15 U	süstelahuse	Intramuskulaarne süste	15 U

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa</u> <u>hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentrat</u> <u>sioon)</u>
		Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland		(USP)/viaalis	pulber	Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstid	(USP)/viaalis
Eesti		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	Bleomycin Teva	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstid	15 U (USP)/viaalis
Prantsusmaa		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstid	15 U (USP)/viaalis
Saksamaa		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Intravenoosne Intrapleuraalne süste	15 U (USP)/viaalis
Itaalia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552	Bleomicina TEVA, 15 U polvere per soluzione iniettabile	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne	15 U (USP)/viaalis

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa</u> <u>hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentrat</u> <u>sioon)</u>
		2003 RN Haarlem, Holland				Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstet	
Läti		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	Bleomycin Teva	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstet	15 U (USP)/viaalis
Leedu		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	Bleomycin Teva	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstet	15 U (USP)/viaalis
Luksemburg		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Lokaalsed/intratumoraalsed süstet	15 U (USP)/viaalis
Holland		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552	Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne	15 U (USP)/viaalis

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa</u> <u>hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentrat</u> <u>sioon)</u>
		2003 RN Haarlem, Holland				Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstet	
Norra		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstet	15 U (USP)/viaalis
Poola		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	Bleomycin Teva	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstet	15 U (USP)/viaalis
Portugal		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	Bleomicina Teva	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstet	15 U (USP)/viaalis
Slovaki Vabariik		Pharmachemie B.V. Swensweg 5	Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste	15 U (USP)/viaalis

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa</u> <u>hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u> <u>(kontsentrat</u> <u>sioon)</u>
		P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland				Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstet	
Sloveenia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstet	15 U (USP)/viaalis
Hispaania		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holland	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución inyectable EFG	15 U (USP)/viaalis	süstelahuse pulber	Intramuskulaarne süste Subkutaanne süste Intravenoosne Intraarteriaalne Intrapleuraalne süste Intraperitoneaalne Lokaalsed/intratumoraalsed süstet	15 U (USP)/viaalis

II LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

BLEOMYCIN PHARMACHEMIE JA SARNASTE NIMETUSTE (vt I LISA) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Bleomütsiin kuulub tsütostaatiliste antibiootikumide hulka: tegemist on struktuuriliselt seotud aluselistes vees lahustavate tsütostaatilise toimega glükopeptiidsete antibiootikumide seguga. Bleomütsiini toime põhineb ühe- ja kaheaheelalise DNA interkalatsioonil, mille tulemusena tekib ühe- ja kaheaheelaliste struktuuride lagunemine, mis pärsib rakkude jagunemist, kasvu ja DNA sünteesi. Väiksemal määral mõjutab bleomütsiin ka RNA ja valkude sünteesi. Bleomütsiini kasutatakse peaaegu alati koos teiste tsütostaatiliste ravimitega ja/või koos kiiritusraviga. Madalmaades on bleomütsiin praegu heaks kiidetud järgmistel näidustustel kasutamiseks:

- *Pea- ja kaelapiirkonna lamerakkvähk*
- *Välissuguelundite lamerakkvähk: peenisevähk, emakakaelavähk*
- *(Mitte-)Hodgkini lümfoom ja muud pahaloomulised lümfoomid*
- *Munandivähk*
- *Pahaloomuliste protsessidega seotud pleuraefusiooni pleuraõõnesisene ravi*

Bleomycin Pharmachemie müügiloo taotlus esitati geneerilise ravimi müügiloo taotlusena, tuginedes võrdlusravimile Madalmaades 18. novembril 1997. aastal antud müügilooale. Taotluse rahuldamisele vastu olev liikmesriik Saksamaa oli mures seoses kavandavate näidustustega. Et võrdlusravimi nende näidustuste kasulikkuse/riski hinnang oli negatiivne ja need näidustused kõrvaldati seejärel Saksamaal kõigi bleomütsiini sisaldavate ravimite heakskiidetud näidustuste hulgast, peeti näidustusi uuteks ja vastu olev liikmesriik oli arvamisel, et esitatud andmed on müügiloo andmiseks kavandatud uutel näidustustel ebapiisavad. Kuigi taotleja nõustus eemaldama need näidustused, mille oli vastuolev asjaomane liikmesriik vaidlustanud, eelistasid viiteliikmesriik ja positiivsel arvamisel olevad asjaomased liikmesriigid nende näidustuste säilitamist. Et konsensust ei saavutatud, suunas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühm menetluse arutamiseks inimravimite komiteesse. Inimravimite komitee hindas olemasolevaid andmeid, et välja selgitada, kas kahte näidustust saab toetada.

Inimravimite komitee märkis, et bleomütsiin on kliinilises kasutuses alates 1960. aastatest, mis selgitab kliinilise arendusprogrammi puudumist. Enamik esitatud andmetest kirjeldavad bleomütsiini mitut ravimit (sealhulgas tsisplatiini) sisaldava kemoterapia osana, mistõttu ei ole ühemõtteliselt võimalik tuvastada bleomütsiini üksikmõju, kuid mitmed uuringud ja publikatsioonid näitavad selgelt, et bleomütsiin on tõhus.

Seoses pea- ja kaelapiirkonna vähi näidustusega oli inimravimite komitee arvamisel, et kuigi bleomütsiini nõrgaks küljeks on selle toksilisus (pulmoniit, kopsufibroos, stomatiit ja nahamuutused), on bleomütsiini selle haiguse (neoadjuvantses) ravis siiski oma roll. Lisaks detsentraliseeritud menetluse käigus juba esitatud dokumentatsioonile, mis toetas bleomütsiini tagasihoidlikku, kuid siiski kindlat rolli pea- ja kaelapiirkonna lamerakkvähi ravis, toetavad mõned hiljutised aruanded bleomütsiini rolli koos teiste kemoterapeutikumidega, saades paranemise määraks teise valiku ravi korral 34% ja kasvaja paikse-regionaalse kontrolli ja elulemise paranemise kauglearenenud pea- ja kaelapiirkonna vähiga patsientidel samaaegse postoperatiivse kiiritusravi ja mitomütsiin C ja bleomütsiini kombineeritud kemoterapia korral. Kuigi bleomütsiini ei peeta praegu pea- ja kaela piirkonna lamerakkvähi süsteemse esimese valiku ravi hädavajalikuks komponendiks, on see siiski ravivõimalus (kombineeritud) kemoterapiaks või kasutamiseks koos kiiritusraviga, ning seetõttu ei saa seda pidada selle näidustuse korral iganenud ravimiks. Seega oli see näidustus inimravimite komitee arvates vastuvõetav.

Seoses välissuguelundite epidermoidse vähi näidustusega märkis inimravimite komitee, et bleomütsiin on praegu veel kasutusel emakakaelavähi korral, ning oldi arvamisel, et kuigi kliiniline tõhusus on nii sellel näidustusel kui ka peenisevähi korral kasutamisel tagasihoidlik, on mitmed hiljutised uuringud näidanud bleomütsiini olulisust nende näidustuste korral. Hiljuti näidati, et bleomütsiini, vindesiini, mitomütsiin C ja

tsisplatiini kombinatsioon retsidiveeruva ja/või metastaseerunud emakakaela lamerakkvähi korral parandab elulemust, ning II faasi uuringus näidati, et retsidiveeruva emakakaelavähiga patsientidel on bleomütsiin üks osa kliiniliselt olulisest alternatiivist tsisplatiinile. Kuigi ravile reageerimise määrad on bleomütsiini sisaldavates raviskeemides üldiselt kõrgemad, on ravimiga seotud täiendav toksilisus hästi tuntud. Lisaks sellele mõistetakse ka bleomütsiini individuaalse tõhususe hindamise keerukust, kui tulemused saadakse kombineeritud raviskeemide kohta. Siiski toetab bleomütsiini sisaldavate skeemide üldine soodne tõhusus bleomütsiini kasutamise näidustust.

Inimravimite komitee otsustas, et kuigi bleomütsiin ei ole ilmne esimese valiku raviskeemi komponent emakakaelavähi süsteemseks raviks, on bleomütsiin siiski kasulik tsütostaatiline ravim, mis peab selle näidustusega patsientide jaoks jääma kättesaadavaks. Sama kehtib ka peenisevähi näidustuse kohta; näidustust toetavad aruanded, mis näitavad selle haiguse korral ravimi tagasihoidlikku tõhusust. Seega otsustas inimravimite komitee, et vaatamata bleomütsiini väljendunud toksilisusele ja tagasihoidlikule tõhususele on bleomütsiin väärtuslik ravivalik süsteemseks raviks, kui seda peetakse nende näidustuste puhul vajalikuks. Bleomütsiinil on väärtus ka kombineeritud ravis, kuigi bleomütsiini üksikmõju tõendust ei saa hinnata.

Inimravimite komitee märkis ka, et bleomütsiin on Euroopas ja Põhja-Ameerikas jätkuvalt kasutusel ja seda mainitakse kehtivates ravisuunistes, nagu näiteks „SCCHN: Practice Guidelines in Oncology-v.2.2008” (Pea- ja kaelapiirkonna lamerakkvähk: praktilised suunised onkoloogias, 2. versioon 2008) (HCCN, Ameerika Ühendriigid), “CCO (Cancer Care Ontario) Formulary” (Ontario pahaloolumuliste kasvaja ravi formular), parandatud 2006/2007, ja “Guidelines on penile cancer (March 2004) of the European Association of Urology” (Euroopa Uroloogiaassotsiatsiooni suunised peenisevähi kohta (märts 2004)).

Kokkuvõttes otsustas inimravimite komitee, et ravimi tõhusus on suurem kui ravimi toksilisus, ning ravimi kasulikkuse/riski tasakaal on positiivne. Seega oli inimravimite komitee arvamisel, et bleomütsiin on jätkuvalt väärtuslik kemoterapeutiline ravim, ja kiitis heaks kõik Bleomycin Pharmachemie kohta kavandatud näidustused:

Bleomütsiin on näidustatud järgmiste haiguste raviks:

- *Pea- ja kaelapiirkonna, välissuguelundite ja emakakaela lamerakkvähk*
- *Hodgkini lümfoom*
- *Keskmise ja kõrge maliigsusastmega mitte-Hodgkini lümfoom täiskasvanutel*
- *Munandivähk (seminoom ja mitte-seminoom)*
- *Pahaloolumuliste protsessidega seotud pleuraefusiooni pleuraõõnesisene ravi.*

ARVAMUSE ALUSED

Arvestades, et

- bleomütsiini teadaolev tõhusus ületab täheldatud toksilisuse riskid;
- bleomütsiini tõhusust võib pidada tõendatuks, tuginedes avaldatud kirjandusele ja Euroopas ja Põhja-Ameerikas kehtivatele ravisuunistele;
- ja võttes arvesse bleomütsiini praegust terapeutilist kasutust;

soovitas inimravimite komitee anda müügiloa(d), mille ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht jäävad selliseks, nagu on koordineeritud menetluses saavutatud lõplikud versioonid, mis on sätestatud Bleomycin Pharmachemie ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) kohta III lisas.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Koordineerimisrühma menetluse tulemusena saavutatud lõplikud versioonid on kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja infoleht.