

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUDESTA,
ANTOREITEISTÄ JA HAKIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan</u> <u>haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>(Kauppanimi) Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
Itävalta		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Paikallinen injektio	15 U (USP)/ injektiopullo
Belgia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	15 U (USP)/ injektiopullo
Bulgaria		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	15 U (USP)/ injektiopullo
Tšekki		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	15 U (USP)/ injektiopullo
Tanska		Pharmachemie B.V.	Bleomycin “Teva”	15 U (USP)/	injektiokuiva-	Injektio lihakseen	15 U (USP)/

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan</u> <u>haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>(Kauppanimi) Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
		Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat		injektiopullo	aine, liuosta varten	Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	injektiopullo
Viro		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	15 U (USP)/ injektiopullo
Ranska		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	15 U (USP)/ injektiopullo
Saksa		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Laskimoon Injektio keuhkopussiin	15 U (USP)/ injektiopullo
Italia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5	Bleomicina TEVA, 15 U polvere per soluzione	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta	Injektio lihakseen Injektio ihon alle	15 U (USP)/ injektiopullo

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan</u> <u>haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>(Kauppanimi) Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
		P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	iniettabile		varten	Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	
Latvia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	15 U (USP)/ injektiopullo
Liettua		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	15 U (USP)/ injektiopullo
Luxemburg		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	15 U (USP)/ injektiopullo
Alankomaat		Pharmachemie B.V. Swensweg 5	Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta	Injektio lihakseen Injektio ihon alle	15 U (USP)/ injektiopullo

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan</u> <u>haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>(Kauppanimi) Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
		P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, The Netherlands	voor injectie		varten	Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	
Norja		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske, opløsning	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	15 U (USP)/ injektiopullo
Puola		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	15 U (USP)/ injektiopullo
Portugali		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	Bleomicina Teva	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	15 U (USP)/ injektiopullo
Slovakia		Pharmachemie B.V.	Bleomycin-Teva prášok	15 U (USP)/	injektiokuiva-	Injektio lihakseen	15 U (USP)/

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan</u> <u>haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>(Kauppanimi) Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä</u> <u>(pitoisuus)</u>
		Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	na injekčný roztok	injektiopullo	aine, liuosta varten	Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	injektiopullo
Slovenia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	15 U (USP)/ injektiopullo
Espanja		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Alankomaat	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución inyectable EFG	15 U (USP)/ injektiopullo	injektiokuiva- aine, liuosta varten	Injektio lihakseen Injektio ihon alle Laskimoon Valtimoon Injektio keuhkopussiin Vatsaonteloon Paikallinen injektio/Injektio kasvaimeen	15 U (USP)/ injektiopullo

LIITE II
TIETEELLISET PÄÄTELMÄT

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT

YLEINEN TIIVISTELMÄ BLEOMYCIN PHARMACHEMIETÄ JA SEN RINNAKKAISNIMIÄ KOSKEVASTA TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (KS. LIITE I)

Bleomysiini kuuluu sytostaattisiin antibiootteihin: se on toisiaan rakenteellisesti muistuttavien, emäksisten, vesiliukoisten, glykopeptidien ryhmään kuuluvien antibioottien, joilla on sytostaattinen vaikutus, seos. Bleomysiinin vaikutus perustuu interkalaatioon yksisäikeisen ja kaksisäikeisen DNA:n kanssa, josta seuraa yksisäikeisen ja kaksisäikeisen DNA:n rikkoutumisia, jotka estävät solujen jakautumista, kasvua ja DNA-synteesiä. Bleomysiini vaikuttaa vähäisemmässä määrin myös RNA- ja proteiinisynteesiin. Bleomysiiniä annetaan lähes aina yhdessä muiden sytostaattien kanssa ja/tai sädehoidon yhteydessä. Tällä hetkellä bleomysiini on hyväksytty Alankomaissa seuraaviin käyttötarkoituksiin:

- *pään ja kaulan levyepiteelisyöpä (SCCHN)*
- *ulkoisten sukupuolielinten levyepiteelisyöpä: penissyöpä, kohdunkaulan syöpä*
- *(Non-)Hodgkinin lymfooma ja muut pahanlaatuiset lymfoomat*
- *kivessyöpä*
- *keuhkopussin pahanlaatuisen effuusion keuhkopussinsisäinen hoito.*

Bleomycin Pharmachemiestä jätetty hakemus koski geneeristä myyntilupaa. Hakemus perustui myyntilupaan, joka oli myönnetty viitevalmisteelle Alankomaissa 18. marraskuuta 1997. Saksa esitti edellä mainittujen käyttötarkoitusten osalta huolensa ja vastusti niiden hyväksymistä. Koska näiden käyttötarkoitusten hyöty/riskisuhteen arviointi oli kyseessä olevan alkuperäisen tuotteen tapauksessa kielteinen ja koska nämä käyttötarkoitukset sittemmin poistettiin Saksassa kaikkia bleomysiinituotteita koskevien hyväksytyjen käyttötarkoitusten joukosta, käyttötarkoituksia pidettiin uusina, ja vastustava jäsenvaltio katsoi, ettei esitetyn aineiston perusteella ollut mahdollista myöntää myyntilupaa ehdotettuja uusia käyttötarkoituksia varten. Vaikka hakemuksen esittäjä oli valmis poistamaan käyttötarkoitukset, jotka olivat herättäneet vastustusta vastustavissa jäsenvaltioissa, viitejäsenvaltio ja muut hakemukseen myönteisesti suhtautuvat jäsenvaltiot kannattivat näiden käyttötarkoitusten hyväksymistä. Koska yksimielisyyttä ei voitu saavuttaa, CMD(h)-koordinaatioryhmä saattoi asian lääkevalmistekomitean (CHMP:n) käsiteltäväksi. CHMP arvioi saatavilla olevien tietojen perusteella, voitaisiinko molemmat käyttötarkoitukset hyväksyä.

CHMP totesi, että bleomysiini on ollut kliinisessä käytössä 1960-luvulta lähtien, mikä selittää kliinisen kehitysohjelman puuttumisen. Esitetyssä aineistossa bleomysiini kuvataan useimmiten moniin eri lääkeaineisiin, muun muassa sisplatiiniin, perustuvan sytostaattihoidon yhdeksi osatekijäksi, jolloin pelkän bleomysiinin vaikutusta ei voida yksiselitteisesti määrittää, vaikka bleomysiinin tehokkuus ilmeneekin useista tutkimuksista ja julkaisuista.

Pää- ja kaulasyöpää koskevan käyttötarkoituksen osalta CHMP katsoo, että vaikka bleomysiinillä on sen toksisuuteen liittyviä ilmeisiä haittavaikutuksia (keuhkokuume, keuhkofibroosi, suutulehdus ja ihomuutokset), sitä voidaan kuitenkin käyttää taudin (neoadjuvantti-)hoidossa. Akemusta koskevan hajautetun lausuntomenettelyn yhteydessä on esitetty aineistoa, joka tukee sitä, että bleomysiinillä on vähäinen, mutta ilmeinen merkitys pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän hoidossa, ja tämän lisäksi useat tuoreet raportit tukevat sitä, että bleomysiinillä on hoidollista merkitystä käytettynä yhdessä muiden sytostaattien kanssa, sillä parantumisprosentti on 34 prosenttia, kun kyseessä on toissijainen hoito, ja niiden potilaiden tapauksessa, joilla on pitkälle edennyt pää- tai kaulasyöpä ja jotka ovat saaneet leikkauksen jälkeen samanaikaisesti sädehoitoa ja sytostaattihoitoa, jonka yhteydessä heille on annettu mitomysiini C:tä ja bleomysiiniä, paikallinen tai alueellinen hallinta paranee ja he selviytyvät paremmin. Vaikka nykyään ei katsota, että bleomysiini olisi olennainen osatekijä, joka olisi sisällytettävä pään ja kaulan levyepiteelisyövän ensisijaiseen systeemiseen hoitoon, se on edelleen yksi vaihtoehto valittaessa (samanaikaista) sytostaattihoitoa tai yksi vaihtoehto sädehoidon rinnalla annettavaksi hoidoksi, eikä sitä voida näin ollen pitää tämän käyttötarkoituksen osalta vanhentuneena hoitokeinona. Näin ollen CHMP katsoi, että tämä käyttötarkoitus voidaan hyväksyä.

Ulkoisten sukupuolielinten epidermoidia karsinoomaa koskevan käyttötarkoituksen osalta CHMP totesi, että tällä hetkellä bleomysiiniä käytetään edelleen kohdunkaulan syövän hoidossa, ja katsoi, että vaikka kliininen tehokkuus on sekä kohdunkaulan syövän että penissyövän tapauksessa vähäinen, useissa tuoreissa kokeissa on todettu bleomysiinillä olevan merkitystä näiden syöpien hoidossa. Äskettäin on osoitettu, että hoidettaessa bleomysiinin, vindesiinin, mitomysiini C:n ja sisplatiiniin yhdistelmällä potilaita, joilla on uusiutunut ja/tai etäispesäkkeitä lähettänyt kohdunkaulan levyepiteelisyöpä, tällainen hoito edistää heidän selviytymistään, ja vaiheen II tutkimuksessa ilmeni, että hoidettaessa potilaita, joilla on uusiutunut kohdunkaulan syöpä, bleomysiini on osa kliinisesti relevanttia vaihtoehtoisia hoitomenetelmiä, jolla voidaan korvata sisplatiinihoitoa. Vaikka hoitojen, joiden yhteydessä annetaan bleomysiiniä, teho on yleensä muita hoitoja parempi, aineen erityinen toksisuus on hyvin tiedossa. Lisäksi on tiedossa, että kun tulokset on saatu yhdistelmähoidoista, pelkän bleomysiinin tehoa on vaikea arvioida. Bleomysiinihoidon yleinen myönteinen teho tukee kuitenkin bleomysiinin käyttöä tähän tarkoitukseen.

CHMP katsoi, että vaikka bleomysiini ei ole ilmeinen ja ensisijainen osatekijä, joka olisi sisällytettävä kohdunkaulan syövän systeemiseen hoitoon, se on edelleen hyödyllinen sytostaatti, jota on voitava antaa potilaille tässä käyttöaiheessa. Bleomysiiniä on voitava antaa myös penissyöpäpotilaille, sillä eräistä raporteista ilmenee, että se tehoaa jossain määrin tähän tautiin. Näin ollen CHMP katsoi, että huolimatta bleomysiinin ilmeisestä toksisuudesta ja siitä, että sen teho ei ole kovin suuri, se on vartenotettava vaihtoehto systeemistä hoitoa valittaessa silloin, kun katsotaan, että se on näitä käyttöaiheita varten tarpeellinen. Bleomysiinillä on merkitystä myös yhdistelmähoidoissa, vaikka pelkän bleomysiinin vaikutusta ei todisteiden valossa voidakaan arvioida.

Lisäksi CHMP totesi, että bleomysiiniä käytetään tälläkin hetkellä ja se mainitaan myös nykyisissä hoito-ohjeissa Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa, joita ovat esimerkiksi SCCN: Practice Guidelines in Oncology-v.2.2008 (HCCN, USA), CCO (Cancer Care Ontario) Formulary, tarkistettu 2006/2007 ja Euroopan urologian yhdistyksen (European Association of Urology) antamat penissyövän hoito-ohjeet (Guidelines on penile cancer) (maaliskuu 2004).

Lopuksi CHMP katsoi, että tällä tehokkuudella on enemmän merkitystä kuin tuotteen toksisuudella ja että hyöty- ja riskisuhde on myönteinen. Näin ollen CHMP katsoi, että bleomysiinillä on edelleen merkitystä sytostaattina, ja hyväksyi kaikki Bleomycin Pharmachemielle ehdotetut käyttötarkoitukset:

Bleomysiini on tarkoitettu seuraavien tautien hoitoon:

- *pään ja kaulan, ulkoisten sukupuolielinten ja kohdunkaulan levyepiteelisyöpä (SCC)*
- *Hodgkinin lymfooma*
- *keskimääräisen pahanlaatuinen tai erittäin pahanlaatuinen Non-Hodgkinin lymfooma, joka puhkeaa aikuisiässä*
- *kivessyöpä (seminooma ja ei-seminooma)*
- *keuhkopussin pahanlaatuisen effuusion keuhkopussinsisäinen hoito.*

LAUSUNNON PERUSTEET

Kun otetaan huomioon, että

- bleomysiinin toteen näytetyllä tehokkuudella on enemmän merkitystä kuin havaituilla toksisuusriskeillä,
- bleomysiinin tehokkuuden voidaan katsoa toteen näytetyn julkaistussa kirjallisuudessa ja nykyisissä hoito-ohjeissa Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa ja,
- kun otetaan huomioon bleomysiinin nykyinen terapeuttinen käyttö,

CHMP suosittelee myyntilupien myöntämistä ja sitä, ettei muutoksia tehdä valmisteyhteenvetoon, pakkausmerkintöihin ja pakkausselosteeseen vaan ne jätetään koordinoitiryhmämenettelyn aikana hyväksyttyjen lopullisten versioiden mukaisiksi siten kuin Liitteessä III todetaan Bleomycin Pharmachemien ja sen rinnakkaisnimien osalta (ks. Liite I).

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Voimassa olevat valmisteyhteenvedot, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste ovat koordinaatioryhmämenettelyn aikana laadittuja lopullisia versioita.