

I MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓDOK, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI
A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagország</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Forgalomba</u> <u>hozatali</u> <u>engedély</u> <u>jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett</u> <u>megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszer-</u> <u>forma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom</u> <u>(koncentrá-</u> <u>ció)</u>
Ausztria		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleuralis injekció Lokális injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg
Belgium		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleuralis injekció Intraperitonealis alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg
Bulgária		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleuralis injekció Intraperitonealis alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg
Cseh Köztársaság		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleuralis injekció Intraperitonealis alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg

<u>Tagország</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Forgalomba</u> <u>hozatali</u> <u>engedély</u> <u>jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett</u> <u>megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszer-</u> <u>forma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom</u> <u>(koncentrá-</u> <u>ció)</u>
Dánia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleomycin “Teva”	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleuralis injekció Intraperitonealis alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg
Észtország		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleomycin Teva	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleuralis injekció Intraperitonealis alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg
Franciaország		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intra-pleuralis injekció Intraperitonealis alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg
Németország		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Intravénás alkalmazási mód Intrapleuralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg
Olaszország		Pharmachemie B.V.	Bleomicina TEVA, 15 U	15 E	por oldatos	Intramuscularis injekció	15 E

<u>Tagország</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Forgalomba</u> <u>hozatali</u> <u>engedély</u> <u>jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett</u> <u>megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszer-</u> <u>forma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom</u> <u>(koncentrá-</u> <u>ció)</u>
		Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	polvere per soluzione iniettabile	(NE)/injekciós üveg	injekcióhoz	Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleuralis injekció Intraperitonealis alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	(NE)/injek- ciós üveg
Lettország		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleomycin Teva	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleuralis injekció Intraperitonealis alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg
Litvánia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleomycin Teva	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleuralis injekció Intraperitonealis alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg
Luxemburg		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleuralis injekció Lokális /Intratumoralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg
Hollandia		Pharmachemie B.V.	Bleomycine 15 U (USP),	15 E	por oldatos	Intramuscularis injekció	15 E

<u>Tagország</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Forgalomba</u> <u>hozatali</u> <u>engedély</u> <u>jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett</u> <u>megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszer-</u> <u>forma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom</u> <u>(koncentrá-</u> <u>ció)</u>
		Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	poeder voor oplossing voor injectie	(NE)/injekciós üveg	injekcióhoz	Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleurális injekció Intraperitoneális alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	(NE)/injek- ciós üveg
Norvégia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleurális injekció Intraperitoneális alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg
Lengyelország		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleomycin Teva	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleurális injekció Intraperitoneális alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg
Portugália		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleomicina Teva	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleurális injekció Intraperitoneális alkalmazási mód	15 E (NE)/injek- ciós üveg

<u>Tagország</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Forgalomba</u> <u>hozatali</u> <u>engedély</u> <u>jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett</u> <u>megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszer-</u> <u>forma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom</u> <u>(koncentrá-</u> <u>ció)</u>
						Lokális /Intratumoralis injekció	
Szlovák Köztársaság		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleuralis injekció Intraperitonealis alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg
Szlovénia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleuralis injekció Intraperitonealis alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg
Spanyolország		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Hollandia	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución inyectable EFG	15 E (NE)/injekciós üveg	por oldatos injekcióhoz	Intramuscularis injekció Bőr alá történő beadási mód Intravénás alkalmazási mód Intraarterialis alkalmazási mód Intrapleuralis injekció Intraperitonealis alkalmazási mód Lokális /Intratumoralis injekció	15 E (NE)/injek- ciós üveg

II. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A BLEOMYCIN PHARMACHEMIE ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A bleomicin a citosztatikus antibiotikumok közé tartozik: szerkezetileg rokon, lúgos, vízben oldható glükopeptid antibiotikumok citosztatikus hatással bíró keveréke. A bleomicin hatása az egy- és kétszálú DNS interkalációján alapul, ami az egy- és kétszálú láncok töréséhez vezet, ez pedig gátolja a sejtek osztódását, szaporodását és DNS-szintézisét. A bleomicin kisebb mértékben hatással van az RNS- és fehérjeszintézisre is. A bleomicin alkalmazását szinte mindig egyéb citosztatikumokkal és/vagy sugárterápiával kombinációban végzik. Hollandiában a bleomicin jelenleg az alábbi javallatokban engedélyezett:

- *a fej és a nyak laphámsejtes karcinómája (SCCHN)*
- *a külső nemi szervek laphámsejtes karcinómája: péniszkarcinóma, méhnyakkarcinóma.*
- *(non-) Hodgkin-limfóma és más rosszindulatú limfómák*
- *herekarcinóma*
- *rosszindulatú mellkasi folyadékgyülem intrapleurális terápiája.*

A Bleomycin Pharmachemie-re vonatkozó kérelmet a referenciakészítményre kiadott forgalomba hozatali engedély alapján, generikus kérelemként nyújtották be Hollandiában, 1997. november 18-án. Egy kifogással élő tagállam, Németország aggályainak adott hangot a javasolt javallatok tekintetében. Mivel e javallatok haszon/kockázat értékelése az originális készítmény esetében negatív volt, és mivel ennek következtében a javallatokat Németországban az összes, bleomicint tartalmazó készítmény engedélyezett javallatai közül törölték, a javallatokat új javallatnak tekintették, és a kifogással élő tagállam úgy vélte, hogy a benyújtott adatok elégtelenek voltak a javasolt új javallatokra vonatkozó forgalomba hozatali engedély kiadásához. Noha a kérelmező hajlandó volt a kifogással élő érintett tagállam által kifogásolt javallatok törlésére, a referencia tagállam és a többi, pozitív hozzáállású érintett tagállam e javallatok megtartása mellett foglalt állást. Mivel nem sikerült megegyezésre jutni, a CMD(h) az eljárást a CHMP elé utalta. A CHMP értékelte a rendelkezésre álló adatokat annak megállapítása érdekében, hogy alátámasztható-e a két javallat.

A CHMP megállapította, hogy a bleomicin az 1960-as évek óta klinikai használatban van, ami magyarázza a klinikai fejlesztési program hiányát. Az ismertetett adatok zöme a bleomicint ciszplatint is tartalmazó kombinációs kemoterápia alkotórészeként írja le, és ezért a bleomicin önmagában betöltött szerepe nem határozható meg egyértelműen, azonban több vizsgálat és publikáció egyértelműen a bleomicin igazolt hatásosságát jelzi.

A fej és a nyak karcinómájának (HNC) javallatát illetően a CHMP véleménye az, hogy bár a bleomicin a toxicitás terén nyilvánvaló hátrányokat mutat (tüdőgyulladás, tüdőfibrózis, szájnyalvákahártya-gyulladás és bőrelváltozások), a betegség (neoadjuváns) kezelésében a bleomicin továbbra is szerepet tölt be. A decentralizált eljárás során már benyújtott dokumentáción felül – amely alátámasztja a bleomicin mérsékelt, ugyanakkor biztos szerepét az SCCHN kezelésében – több új keletű jelentés alátámasztja a más kemoterápiás szerekekkel együtt alkalmazott bleomicin szerepét, egyrészt a másodvonalbeli kezelésben 34%-os felépülési arány (RR), másrészt pedig előrehaladott HNC-betegeknél a műtétet követően mitomicin C-vel és bleomicinnel végzett sugár- és kemoterápiás kezelés révén a helyi/regionális kontroll és a túlélés javításának azonosításával. Bár a bleomicint jelenleg nem tekintik az SCCHN elsővonalbeli szisztémás kezelésének alapvető alkotóelemeként, változatlanul a (egyidejű) kemoterápia vagy a sugárterápiával végzett kombinációs kezelés egyik kezelési lehetőségét jelenti, és ezért ebben a javallatban nem tekintendő idejélműtnak. A CHMP a javallatot ezért elfogadhatónak tekintette.

A külső nemi szervek epidermoid karcinómájának javallatát illetően a CHMP megállapította, hogy a bleomicint méhnyakrák esetén jelenleg még mindig alkalmazzák, és egyetértett abban, hogy bár a klinikai hatásosság ebben a javallatban – csakúgy, mint a péniszkarcinóma esetén – mérsékelt, több új keletű vizsgálat igazolta a bleomicin jelentőségét e javallatok terén. A bleomicin, a vindezin, a mitomicin C és a

ciszplatin kombinációjáról nemrég igazolást nyert, hogy a kiújult és/vagy áttétes laphámsejtes méhnyakkarcinómában szenvedő betegeknél jótékony hatású a túlélés tekintetében, és egy II. fázisú vizsgálat igazolta, hogy a kiújult méhnyakrákban szenvedő betegeknél a bleomicin klinikailag jelentős része annak a kezelési rendnek, amely a ciszplatin alternatíváját jelenti. Noha a bleomicint tartalmazó kezelési rendek esetében a válaszarány általában magasabb, egyértelműen elismert, hogy fokozott toxicitás társul hozzá. Elismert továbbá, hogy nehézséget jelent magának a bleomicinnek a hatásosságát értékelni, amikor az eredmények kombinációs kezelésekből fakadnak, bár a bleomicint tartalmazó kezelési rendek általánosan kedvező hatásossága alátámasztja a bleomicin javallatát.

A CHMP úgy vélte, hogy bár a bleomicin nem nyilvánvaló alkotóeleme a méhnyakrák szisztémás elsővonalbeli kezelésének, továbbra is hasznos citosztatikus szer, amelynek ebben a javallatban elérhetőnek kell maradnia a betegek számára. Ugyanez vonatkozik a péniszkarcinóma javallatára – a javallatot az e betegség esetén mutatott mérsékelt hatásosságra utaló jelentések támasztják alá. Ezért a CHMP – a nyilvánvaló toxicitás és a mérsékelt hatásosság ellenére – úgy ítélte meg, hogy a bleomicin a szisztémás kezelés esetén értékes kezelési lehetőséget jelent, amennyiben e javallatokban szükségesnek ítélik. A bleomicin a kombinációs kezelés terén is értékes, noha a bleomicin saját szerepének bizonyítéka nem értékelhető.

A CHMP azt is megállapította, hogy a bleomicint még mindig alkalmazzák, és az Európában és Észak-Amerikában jelenleg érvényes kezelési iránymutatások is említik, mind például az SCCHN: Gyakorlati onkológiai iránymutatások – v.2.2008 (HCCN, USA), a CCO (Cancer Care Ontario) vénygyűjtemény 2006/2007-es felülvizsgált változata, valamint az Európai Urológus Társaság péniszkarcinómára vonatkozó iránymutatásai (2004. március).

A CHMP következtetésként úgy vélte, hogy a készítmény hatásossága meghaladja a toxicitását, és haszon/kockázat mérlege kedvező. A CHMP véleménye ezért az, hogy a bleomicin továbbra is értékes kemoterápiás szer, és a Bleomycin Pharmachemie-re vonatkozóan javasolt javallatok összességét elfogadta:

A bleomicin a következők kezelésére javallt:

- *a fej és a nyak, valamint a külső nemi szervek és a méhnyak laphámsejtes karcinómája (SCC).*
- *Hodgkin-limfóma.*
- *közepes és nagy malignitású non-Hodgkin-limfóma felnőtteknél.*
- *herekarcinóma (szeminóma és nem szeminóma).*
- *rosszindulatú mellkasi folyadékgyülem intrapleurális terápiája.*

A VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA

Mivel:

- a bleomicin megállapított hatásossága meghaladja a megfigyelt toxicitási kockázatot,
- a bleomicin hatásossága a közölt szakirodalom, valamint az Európában és Észak-Amerikában érvényes jelenlegi kezelési iránymutatások alapján megállapítottak tekinthető,
- és figyelembe véve a bleomicin jelenlegi terápiás alkalmazását,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély kiadását, amelynek tekintetében a Bleomycin Pharmachemie-re és kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben említett, a koordinációs csoportban zajlott eljárás során megszületett végleges változatban marad.

III MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató ellenőrzését a Koordinációs csoport végzi.