

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI,
DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI RICHIEDENTI NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazi one all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazi one)</u>
Austria		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Iniezione locale	15 U (USP)/flacon cino
Belgio		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione intrapertoneale Iniezione locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon cino
Bulgaria		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione intrapertoneale Iniezione locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon cino
Repubblica Ceca		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem,	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa	15 U (USP)/flacon cino

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazi</u> <u>one</u> <u>all'immissione</u> <u>in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma</u> <u>farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto</u> <u>(concentrazi</u> <u>one)</u>
		Paesi Bassi				Somministrazione intrapleurica Somministrazione intraperitoneale Iniezione locale/intratumorale	
Danimarca		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleomycin "Teva"	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione intraperitoneale Iniezione locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon cino
Estonia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleomycin Teva	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione intraperitoneale Iniezione locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon cino
Francia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione	15 U (USP)/flacon cino

<u>Stato membro</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Titolare</u> <u>dell'autorizzazi</u> <u>one</u> <u>all'immissione</u> <u>in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma</u> <u>farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto</u> <u>(concentrazi</u> <u>one)</u>
						intraperitoneale Iniezione locale/intratumorale	
Germania		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Somministrazione endovenosa Somministrazione intrapleurica	15 U (USP)/flacon cino
Italia	Teva Italia S.r.l. Via Messina 38 20154 Milano Italy	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleomicina TEVA, 15 U polvere per soluzione iniettabile	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione intraperitoneale Iniezione locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon cino
Lettonia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleomycin Teva	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione intraperitoneale Iniezione locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon cino
Lituania		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552	Bleomycin Teva	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa	15 U (USP)/flacon cino

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazi one all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazi one)</u>
		2003 RN Haarlem, Paesi Bassi				Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione intraperitoneale Iniezione locale/intratumorale	
Lussemburgo		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Iniezione locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon cino
Paesi Bassi		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione intraperitoneale Iniezione locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon cino
Norvegia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione intraperitoneale	15 U (USP)/flacon cino

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazi one all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazi one)</u>
						Iniezione locale/intratumorale	
Polonia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleomycin Teva	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione intraperitoneale Iniezione locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon cino
Portogallo		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleomicina Teva	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione intraperitoneale Iniezione locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon cino
Repubblica Slovacca		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione intraperitoneale Iniezione locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon cino

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazi one all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazi one)</u>
Slovenia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione intraperitoneale Iniezione locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon cino
Spagna		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Paesi Bassi	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución inyectable EFG	15 U (USP)/flaconcino	polvere per soluzione iniettabile	Iniezione intramuscolare Iniezione sottocutanea Somministrazione endovenosa Somministrazione endoarteriosa Somministrazione intrapleurica Somministrazione intraperitoneale Iniezione locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon cino

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI BLEOMYCIN PHARMACHEMIE E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

La bleomicina è un antibiotico citostatico. Si tratta di una miscela di antibiotici glicopeptidi strutturalmente correlati, alcalini e idrosolubili con proprietà citostatiche. L'effetto della bleomicina si basa sull'intercalazione con filamenti singoli e doppi di DNA che induce rotture nei filamenti singoli e doppi con conseguente inibizione della divisione cellulare, della crescita e della sintesi del DNA. In minor grado, la bleomicina agisce anche sull'RNA e sulla sintesi proteica. La somministrazione della bleomicina avviene quasi sempre in associazione ad altri citostatici e/o a radioterapia. Nei Paesi Bassi la bleomicina è attualmente approvata per le seguenti indicazioni:

- *Carcinoma a cellule squamose di testa e collo (SCCHN)*
- *Carcinoma a cellule squamose dei genitali esterni: carcinoma del pene e carcinoma del collo dell'utero.*
- *Linfoma (non) Hodgkin e altri linfomi maligni*
- *Carcinoma del testicolo*
- *Terapia intrapleurica di effusione pleurica maligna.*

La domanda per Bleomycin Pharmachemie è stata presentata come “domanda generica” in base all'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata per il prodotto di riferimento nei Paesi Bassi il 18 novembre 1997. Timori sono stati sollevati in merito alle indicazioni proposte da uno Stato membro dissenziente, la Germania. Siccome la valutazione del rapporto rischi/benefici del prodotto *originator* per tali indicazioni era sfavorevole e siccome le indicazioni sono state successivamente cassate dalle indicazioni autorizzate in Germania per tutti i prodotti contenenti bleomicina, le indicazioni sono state considerate come nuove indicazioni e lo Stato membro dissenziente ha ritenuto che i dati presentati non fossero sufficienti per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le nuove indicazioni proposte. Sebbene il richiedente fosse disposto a rimuovere le indicazioni contestate dallo Stato membro dissenziente, lo Stato membro di riferimento e gli altri Stati membri interessati e non dissenzienti erano a favore del mantenimento di tali indicazioni. Nell'impossibilità di raggiungere un accordo il CMD(h) ha deferito la questione al CHMP. Il CHMP ha valutato i dati disponibili al fine di stabilire se le due indicazioni possano essere confermate.

Il CHMP ha osservato che la bleomicina viene usata in ambito clinico fin dagli anni '60, il che spiega l'assenza di un programma di sviluppo clinico. La maggior parte dei dati presentati descrive la bleomicina come parte di chemioterapie multifarmaco comprendenti cisplatino e pertanto il contributo singolo della bleomicina non può essere determinato in modo inequivocabile; tuttavia esiste una serie di studi e di pubblicazioni che indicano chiaramente una dimostrata efficacia della bleomicina.

Per quanto riguarda l'indicazione per il cancro del collo e della testa, il CHMP è del parere che, sebbene la bleomicina presenti ovvi svantaggi collegati alla sua tossicità (polmonite, fibrosi polmonare, stomatite e variazioni a livello cutaneo), la bleomicina mantiene comunque una funzione nel trattamento (neoadiuvante) della malattia. Oltre alla documentazione già fornita nel corso della procedura decentralizzata e che suffraga un ruolo certo seppur modesto della bleomicina nel trattamento di SCCHN, una serie di resoconti recenti suffraga il ruolo della bleomicina in associazione ad altri gruppi di chemioterapici, individuando sia un tasso di recupero (RR) del 34% nel trattamento di seconda linea e il miglioramento del controllo in sede loco-regionale nonché della sopravvivenza nei pazienti con cancro avanzato di testa e collo tramite concomitante trattamento radioterapico e chemioterapico postoperatorio con mitomicina C e bleomicina. Sebbene attualmente la bleomicina non sia considerata un componente essenziale del trattamento sistemico di prima linea di SCCHN, essa costituisce comunque un'opzione terapeutica per la chemioterapia (concomitante), oppure in associazione a radioterapia, e pertanto non può essere considerata obsoleta per tale indicazione. Il CHMP ha quindi ritenuto accettabile l'indicazione.

Per quanto riguarda l'indicazione nel carcinoma epidermoide dei genitali esterni, il CHMP ha osservato che la bleomicina è tuttora in uso nella cura del cancro della cervice uterina e, sebbene l'efficacia clinica per tale indicazione, come per il carcinoma del pene, sia modesta, il CHMP ha ritenuto che vari studi recenti abbiano evidenziato il ruolo della bleomicina per tali indicazioni. Recentemente è stato dimostrato che la combinazione di bleomicina, vindesina, mitomicina C e cisplatino nei pazienti con carcinoma a cellule squamose della cervice uterina recidivante e/o metastatico presenta benefici in termini di sopravvivenza e uno studio di fase II ha dimostrato che la bleomicina fa parte di un regime terapeutico alternativo al cisplatino clinicamente rilevante nei pazienti con cancro recidivante della cervice uterina. Sebbene i tassi di risposta ottenuti con i regimi contenenti bleomicina siano in genere più elevati, la maggiore tossicità si manifesta rapidamente. Inoltre, pur riconoscendo la difficoltà di valutare l'efficacia individuale della bleomicina laddove i risultati sono ottenuti con regimi di associazione, nel complesso l'efficacia dei regimi contenenti bleomicina sostiene tale indicazione per la bleomicina.

Il CHMP ha ritenuto che, sebbene la bleomicina non costituisca un componente di prima linea scontato nel trattamento sistemico del cancro della cervice uterina, la bleomicina è comunque un citostatico utile che deve continuare ad essere disponibile per i pazienti e per tale indicazione. Lo stesso vale per l'indicazione del cancro del pene; tale indicazione è sostenuta da resoconti che suggeriscono una modesta efficacia per tale patologia. Pertanto, nonostante la manifesta tossicità e la modesta efficacia, il CHMP ha ritenuto che la bleomicina costituisca una valida opzione di trattamento sistemico, qualora sia ritenuto necessario per tali indicazioni. La bleomicina è valida anche nelle terapie di associazione, sebbene le prove sul contributo specifico della bleomicina non siano valutabili.

Il CHMP ha inoltre osservato che la bleomicina continua ad essere utilizzata ed è anche richiamata nelle linee guida terapeutiche attualmente in vigore in Europa e nel Nordamerica, come per SCCHN: Practice Guidelines in Oncology-v.2.2008 (HCCN, USA), il CCO (Cancer Care Ontario) Formulary, revisione del 2006/2007 e le Guidelines on penile cancer (marzo 2004) dell'Associazione europea di urologia.

In conclusione il CHMP ha ritenuto che tale efficacia superi la tossicità del prodotto e che il rapporto rischi/benefici sia favorevole. Pertanto il CHMP è del parere che la bleomicina permanga un valido farmaco chemioterapico e ha adottato tutte le indicazioni proposte per Bleomycin Pharmachemie:

La bleomicina è destinata al trattamento di:

- *carcinoma a cellule squamose (SCC) della testa e del collo, dei genitali esterni e della cervice uterina;*
- *linfoma di Hodgkin;*
- *linfoma non Hodgkin dell'adulto di malignità intermedia ed elevata;*
- *carcinoma del testicolo (seminoma e non seminoma);*
- *terapia intrapleurica di effusione pleurica maligna.*

MOTIVAZIONI DEL PARERE

Considerato che:

- i rischi della tossicità osservata sono superati dalla dimostrata efficacia della bleomicina;
- l'efficacia della bleomicina può essere considerata un dato acquisito in base alla letteratura pubblicata e alle linee guida terapeutiche vigenti in Europa e Nord America;
- e tenendo presente l'attuale uso terapeutico della bleomicina,

il CHMP ha raccomandato il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio, per le quali vengono mantenute le versioni finali del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo concordate nel corso della procedura del gruppo di coordinamento, come menzionato nell'allegato III per Bleomycin Pharmachemie e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO
ILLUSTRATIVO**

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo validi sono le versioni finali concordate durante la procedura del gruppo di Coordinamento