

ANNESS I

**LISTA TAL-ISMIJIET, GHAMLIET FARMAĊEWTIĊI, QAWWA TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, APPLIKANTI FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru UE/ŻEE</u>	<u>Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (Inventat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>	<u>Kontenut (konċentrazzjoni)</u>
L-Awstrija		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taħt il-ġilda Jinghata ġol-vina Jinghata ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Injezzjoni lokali	15 U (USP)/kunjet t
Il-Belġju		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taħt il-ġilda Għoti ġol-vina Għoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Għoti ġol-peritew Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	15 U (USP)/kunjet t
Il-Bulgarja		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taħt il-ġilda Għoti ġol-vina Għoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Għoti ġol-peritoneu Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	15 U (USP)/kunjet t
Ir-Repubblika Ċeka		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taħt il-ġilda Għoti ġol-vina Għoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Għoti ġol-peritoneu Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	15 U (USP)/kunjet t
Id-Danimarka		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552	Bleomycin “Teva”	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taħt il-ġilda Għoti ġol-vina	15 U (USP)/kunjet t

<u>Stat Membru UE/ŻEE</u>	<u>Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (Inventat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>	<u>Kontenut (konċentrazzjoni)</u>
		2003 RN Haarlem, L-Olanda				Ghoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Ghoti ġol-peritoneu Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	
L-Estonja		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	Bleomycin Teva	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taht il-gilda Ghoti ġol-vina Ghoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Ghoti ġol-peritoneu Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	15 U (USP)/kunjett
Franza		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taht il-gilda Ghoti ġol-vina Ghoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Ghoti ġol-peritoneu Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	15 U (USP)/kunjett
Il-Ġermanja		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Ghoti ġol-vina Injezzjoni ġol-plewra	15 U (USP)/kunjett
L-Italja		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	Bleomicina TEVA, 15 U polvere per soluzione iniettabile	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taht il-gilda Ghoti ġol-vina Ghoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Ghoti ġol-peritoneu	15 U (USP)/kunjett

<u>Stat Membru UE/ŻEE</u>	<u>Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (Inventat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>	<u>Kontenut (konċentrazzjoni)</u>
						Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	
Il-Latvija		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	Bleomycin Teva	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taħt il-ġilda Għoti ġol-vina Għoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Għoti ġol-peritoneu Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	15 U (USP)/kunjet t
Il-Litwanja		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	Bleomycin Teva	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taħt il-ġilda Għoti ġol-vina Għoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Għoti ġol-peritoneu Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	15 U (USP)/kunjet t
Il-Lussemburgu		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taħt il-ġilda Għoti ġol-vina Għoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	15 U (USP)/kunjet t
L-Olanda		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taħt il-ġilda Għoti ġol-vina Għoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Għoti ġol-peritoneu Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	15 U (USP)/kunjet t
In-Norveġja		Pharmachemie B.V.	Bleomycin Teva, Pulver	15 U	trab għal	Injezzjoni ġol-muskolu	15 U

<u>Stat Membru UE/ŻEE</u>	<u>Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (Inventat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>	<u>Kontenut (konċentrazzjoni)</u>
		Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	og væske til injeksjonsvæske, opløsning	(USP)/kunjett	soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni taht il-gilda Għoti ġol-vina Għoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Għoti ġol-peritoneu Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	(USP)/kunjet t
Il-Polonja		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	Bleomycin Teva	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taht il-gilda Għoti ġol-vina Għoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Għoti ġol-peritoneu Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	15 U (USP)/kunjet t
Il-Portugall		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	Bleomicina Teva	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taht il-gilda Għoti ġol-vina Għoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Għoti ġol-peritoneu Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	15 U (USP)/kunjet t
Ir-Repubblika Slovakka		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taht il-gilda Għoti ġol-vina Għoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Għoti ġol-peritoneu Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	15 U (USP)/kunjet t
Is-Slovenja		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taht il-gilda Għoti ġol-vina	15 U (USP)/kunjet t

<u>Stat Membru UE/ŻEE</u>	<u>Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (Inventat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>	<u>Kontenut (konċentrazzjoni)</u>
		2003 RN Haarlem, L-Olanda				Għoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Għoti ġol-peritoneu Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	
Spanja		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, L-Olanda	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución inyectable EFG	15 U (USP)/kunjett	trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni	Injezzjoni ġol-muskolu Injezzjoni taħt il-ġilda Għoti ġol-vina Għoti ġol-arterja Injezzjoni ġol-plewra Għoti ġol-peritoneu Injezzjonijiet lokali/ġot-tumur	15 U (USP)/kunjet t

ANNESS II
KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' BLEOMYCIN PHARMACHEMIE U ISMIJIET ASSOĊJATI (ARA ANNESS I)

Il-bleomicina (bleomycin) tappartieni għall-antibijotiċi ċitostatiċi: hija tahlita ta' antibijotiċi glikopeptidi strutturalment relatati, alkalini, li jdubu fl-ilma b'effett ċitostatiku. L-effett tal-bleomicina jibbaża fuq interkalazzjoni ma' ħjut singoli u doppji ta' DNA, li jirriżulta fi xpakkar ta' ħjut singoli u doppji, li jimpedixxi d-diviżjoni, l-iżvilupp u s-sinteżi tad-DNA taċ-ċellola. Fi grad iktar baxx, il-bleomicina taffettwa wkoll l-RNA u s-sinteżi tal-proteini. L-għoti tal-bleomicina kważi dejjem isir f'kombinazzjoni ma' mediċini ċitostatiċi oħrajn u/jew ma' terapija ta' radjazzjoni. Fl-Olanda, il-bleomicina bħalissa hija approvata għall-indikazzjonijiet li ġejjin:

- *Karċinoma b'ċelloli squamous tar-ras u tal-għonq (SCCHN);*
- *Karċinoma b'ċelloli squamous tal-ġenitali esterni: karċinoma tal-pene, karċinoma tal-għonq tal-utru;*
- *Linfoma mhux ta' Hodgkin u linfomi malinji oħrajn;*
- *Karċinoma tat-testikolu;*
- *Terapija intraplewrika ta' effużjoni plewrika malinja.*

L-Applikazzjoni għal Bleomycin Pharmachemie ġiet sottomessa bħala applikazzjoni ġenerika bbażata fuq l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq mogħtija għall-prodott ta' referenza fl-Olanda fit-18 ta' Novembru 1997. Tqajjem thassib dwar l-indikazzjonijiet proposti minn Stat Membru li oġġezzjona, il-Ġermanja. Minhabba li l-valutazzjoni ta' benefiċċju/riskju għal dawn l-indikazzjonijiet kienet wahda negattiva għall-prodott oriġinatur u minhabba li l-indikazzjonijiet ġew konsegwentament imhassrin mill-indikazzjonijiet awtorizzati għall-prodotti kollha li fihom il-bleomicina fil-Ġermanja, l-indikazzjonijiet tqiesu bħala indikazzjonijiet ġodda, u l-Istat Membru li oġġezzjona kkunsidra li d-dejta sottomessa ma kinitx biżżejjed biex tingħata awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għall-indikazzjonijiet ġodda proposti. Għalkemm l-applikant kien lest li jneħhi l-indikazzjonijiet għal liema kien hemm oġġezzjoni mis-CMS li oġġezzjona, l-RMS u s-CMSs pożittivi l-oħrajn kienu favur li jzommu dawn l-indikazzjonijiet. Minhabba li ma setax jintlaħaq qbil, is-CMD(h) irrefera l-proċedura lis-CHMP. Is-CHMP ivvaluta d-dejta disponibbli sabiex jistabbilixxi jekk iż-żewġ indikazzjonijiet jistgħux jiġu appoġġjati.

Is-CHMP innota li l-bleomicina ilha f'użu kliniku mis-snin sittin, b'hekk jispjega n-nuqqas ta' programm ta' iżvilupp kliniku. Il-maġġoranza tad-dejta ppreżentata tiddekrivi l-bleomicina bħala komponent ta' kemjoterapija b'iktar minn mediċina wahda inkluż cisplatinu (cisplatin) u għaldaqstant il-kontribut individwali tal-bleomicina ma jistax jiġi stabbilit b'mod inekwivokabbli, madankollu numru ta' studji u pubblikazzjonijiet jindikaw b'mod ċar li l-bleomicina turi effikaċja.

Rigward l-indikazzjoni ta' kanċer tar-ras u tal-għonq, is-CHMP huwa tal-opinjoni li għalkemm l-bleomicina għandha żvantaġġi evidenti relatati mat-tossiċità tagħha (pulmonite, fibrozi pulmonari, stomatite u bidliet fil-ġilda), għad hemm rwol għall-bleomicina fit-trattament (*neoadjuvant*) tal-marda. Barra d-dokumentazzjoni diġà pprovduta waqt il-proċedura deċentralizzata, li tappoġġja rwol modest iżda ċert għall-bleomicina fit-trattament ta' SCCHN, numru ta' rapporti reċenti jappoġġjaw ir-rwol tal-bleomicina flimkien ma' *moieties* kemjoterapewtiċi oħrajn, li jidentifikaw kemm proporzjon ta' rkupru (RR) ta' 34% fit-trattament tat-tieni linja kif ukoll titjib fil-kontroll lokoreġionali u sopravivenza f'pazjenti b'HNC avanzat permezz ta' trattament konkomittanti radju- u kemjoterapewtiku postoperatorju b'mitomicina Ċ u bleomicina. Għalkemm l-bleomicina, bħalissa, mhijiex meqjusa bħala komponent essenzjali fit-trattament sistemiku tal-ewwel linja ta' SCCHN, hija xorta tikkostitwixxi għazla ta' trattament għall-kemjoterapija (konkomittanti), jew flimkien ma' RT, u għaldaqstant ma jistax jiġi kkunsidrat li din l-indikazzjoni saret obsoleta. Għaldaqstant, is-CHMP qies li l-indikazzjoni hija aċċettabbli.

Rigward l-indikazzjoni ta' karċinoma epidermojde tal-ġenitali esterni, is-CHMP innota li l-bleomicina bħalissa xorta għadha tintuża f'kanċer taċ-ċerviċi, u sar qbil fuq il-fatt li għalkemm l-effikaċja klinika hija

modesta f'din l-indikazzjoni, kif ukoll f'kanċer tal-pene, diversi provi reċenti wrew is-sinifikat tal-bleomicina f'dawn l-indikazzjonijiet. Dan l-aħħar intwera li l-kombinazzjoni tal-bleomicina, vindesine (vindesine), mitomicina Ċ u ċisplatinu f'pazjenti b'karċinoma b'ċelloli *squamous* taċ-ċerviċi rikorrenti u/jew metastatika hija ta' benefiċċju fir-rigward tas-sopravivenza u studju ta' fażi II wera li l-bleomicina hija parti ta' reġim ta' trattament alternattiv klinikament rilevanti għal ċisplatinu, f'pazjenti b'kanċer taċ-ċerviċi rikorrenti. Għalkemm ir-rati ta' reazzjoni huma ġeneralment oghla b'reġimi li fihom l-bleomicina, iż-żieda fit-tossiċità tiġi rikonoxxuta minnufih. Barra minn hekk, hija rikonoxxuta d-diffikultà biex tiġi vvalutata l-effikaċja waħdanija tal-bleomicina meta jinkisbu riżultati b'reġimi ta' kombinazzjoni, madankollu l-effikaċja favorevoli totali ta' reġim li fih il-bleomicina tappoġġja l-indikazzjoni għall-bleomicina.

Is-CHMP jikkunsidra li għalkemm il-bleomicina mhijiex komponent tal-ewwel linja evidenti għat-trattament sistemiku ta' kanċer taċ-ċerviċi, il-bleomicina tibqa' mediċina ċitostatika li għandha tibqa' disponibbli għall-pazjenti għal din l-indikazzjoni. L-istess huwa applikabbli għall-indikazzjoni ta' kanċer tal-pene, l-indikazzjoni hija appoġġjata minn rapporti li jissuġġerixxu effikaċja modesta għal din il-marda. Għaldaqstant, minkejja tossiċità evidenti u effikaċja modesta, is-CHMP ikkunsidra li l-bleomicina hija għażla ta' trattament siewi għat-trattament sistemiku, jekk meqjus meħtieġ għal dawn l-indikazzjonijiet. Fit-terapija ta' kombinazzjoni huwa wkoll siewi, anke jekk l-evidenza tal-kontribut waħdieni tal-bleomicina ma jistax jiġi vvalutat.

Is-CHMP innota wkoll li l-bleomicina għadha tintuża u msemmija wkoll fil-linji gwida terapewtiċi attwalment fis-sehħ fl-Ewropa u fl-Amerika ta' Fuq, bħalma huma SCCN: Practice Guidelines in Oncology-v.2.2008 (HCCN, USA), CCO (Cancer Care Ontario) Formulary, reviżjoni tal-2006/2007, u l-Guidelines on penile cancer (Marzu 2004) tal-Assoċjazzjoni Ewropea tal-Uroloġija.

Fl-aħħar nett, is-CHMP ikkunsidra li din l-effikaċja tegħleb it-tossiċità tal-prodott, u li l-bilanċ bejn il-benefiċċju/riskju huwa wiehed pożittiv. Għaldaqstant, is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bleomicina xorta għadu mediċina kemjoterapewtika valida, u adotta l-indikazzjonijiet proposti kollha għal Bleomycin Pharmachemie:

Il-bleomicina hija destinata għat-trattament ta':

- *Karċinoma b'ċelloli squamous (SCC) tar-ras u tal-ġhonq, il-ġenitali esterni u l-ġhonq tal-utru;*
- *Linfoma ta' Hodgkin;*
- *Linfoma mhux ta' Hodgkin fl-adulti ta' malinjità intermedja u għolja;*
- *Karċinoma tat-testikolu (seminoma u mhux seminoma);*
- *Terapija intraplewrika ta' effużjoni plewrika malinja.*

RAĠUNIJET GHALL-OPINJONI

Billi

- ir-riskji tat-tossicità osservati huma meġħubin mill-effikaċja stabbilita tal-bleomicina;
 - l-effikaċja tal-bleomicina tista' tkun ikkunsidrata bħala stabbilita minn letteratura ppubblikata u linji gwida terapewtiċi attwalment fis-seħħ fl-Ewropa u fl-Amerika ta' Fuq;
 - u wara li kkunsidra l-użu terapewtiku attwali tal-bleomicina,
- is-CHMP irrakkomanda l-ġhoti ta' Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq li s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif tagħhom jibqgħu bħal fil-verżjonijiet finali miksubin waqt il-proċedura tal-Grupp ta' Koordinament kif imsemmi fl-Anness III għal Bleomycin Pharmachemie u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).

ANNESS III

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TAT-TAGHRIF

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, tikketta u l-fuljett tat-tagħrif huma l-verżjonijiet finali miksuba waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni.