

BILJAGE I

**LIJST MET DE NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET GENEESMIDDEL,
TOEDIENINGSVORM, AANVRAGERS IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Vergunning Houder</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Produkt Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutisch e Vorm</u>	<u>Toedieningsvorm</u>	<u>Inhoud (concentratie)</u>
Oostenrijk		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Plaatselijke injectie	15 U (USP)/flacon
België		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	15 U (USP)/flacon
Bulgarije		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	15 U (USP)/flacon
Tsjechische Republiek		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	15 U (USP)/flacon
Denemarken		Pharmachemie B.V.	Bleomycin “Teva”	15 U	poeder voor	Intramusculaire injectie	15 U

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Vergunning Houder</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Produkt Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutisch e Vorm</u>	<u>Toedieningsvorm</u>	<u>Inhoud (concentratie)</u>
		Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland		(USP)/flacon	oplossing voor injectie	Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	(USP)/flacon
Estland		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	Bleomycin Teva	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	15 U (USP)/flacon
Frankrijk		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	15 U (USP)/flacon
Duitsland		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Intraveneuze toediening Intra-pleurale injectie	15 U (USP)/flacon
Italië		Pharmachemie B.V. Swensweg 5	Bleomicina TEVA, 15 U polvere per soluzione	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor	Intramusculaire injectie Subcutane injectie	15 U (USP)/flacon

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Vergunning Houder</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Produkt Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutisch e Vorm</u>	<u>Toedieningsvorm</u>	<u>Inhoud (concentratie)</u>
		P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	iniettabile		injectie	Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	
Letland		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	Bleomycin Teva	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	15 U (USP)/flacon
Litouwen		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	Bleomycin Teva	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	15 U (USP)/flacon
Luxemburg		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Plaatselijke/Intratumorale injecties	15 U (USP)/flacon
Nederland		Pharmachemie B.V.	Bleomycine 15 U (USP),	15 U	poeder voor	Intramusculaire injectie	15 U

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Vergunning Houder</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Produkt Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutisch e Vorm</u>	<u>Toedieningsvorm</u>	<u>Inhoud (concentratie)</u>
		Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	poeder voor oplossing voor injectie	(USP)/flacon	oplossing voor injectie	Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	(USP)/flacon
Noorwegen		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	15 U (USP)/flacon
Polen		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	Bleomycin Teva	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	15 U (USP)/flacon
Portugal		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	Bleomicina Teva	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	15 U (USP)/flacon

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Vergunning Houder</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Produkt Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutisch e Vorm</u>	<u>Toedieningsvorm</u>	<u>Inhoud (concentratie)</u>
Slowakije		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	15 U (USP)/flacon
Slovenië		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	15 U (USP)/flacon
Spanje		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nederland	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución inyectable EFG	15 U (USP)/flacon	poeder voor oplossing voor injectie	Intramusculaire injectie Subcutane injectie Intraveneuze toediening Intra-arteriale toediening Intra-pleurale injectie Intraperitoneale toediening Plaatselijke/Intratumorale injecties	15 U (USP)/flacon



European Medicines Agency

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN BLEOMYCINE PHARMACHEMIE EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Bleomycine behoort tot de cytostatische antibiotica: het is een mengsel van structureel verwante, basische, in water oplosbare, glycopeptide-antibiotica met cytostatische werking. De werking van bleomycine berust op intercalatie met enkelstrengs- en dubbelstrengs-DNA, resulterend in enkelstrengs- en dubbelstrengsbreken, waardoor de celdeling, groei en DNA-synthese worden geremd. In mindere mate beïnvloedt bleomycine ook de RNA- en eiwitsynthese. Bleomycine wordt vrijwel altijd toegediend in combinatie met andere cytostatica en/of radiotherapie. In Nederland is bleomycine momenteel goedgekeurd voor de volgende indicaties:

- *plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (SCCHN);*
- *plaveiselcelcarcinoom van de uitwendige genitaliën: peniscarcinoom, cervixcarcinoom;*
- *(non-)hodgkinlymfoom en andere maligne lymfomen;*
- *testiscarcinoom;*
- *intrapleurale behandeling van maligne pleura-effusie.*

De aanvraag voor bleomycine Pharmachemie werd ingediend als een algemene aanvraag gebaseerd op de op 18 november 1997 in Nederland verleende vergunning voor het in de handel brengen van het referentieproduct. Ten aanzien van de voorgestelde indicaties werden bedenkingen opgeworpen door een lidstaat die bezwaar maakte, Duitsland. Omdat de baten-risicobeoordeling voor deze indicaties voor het oorspronkelijke product negatief was en omdat de indicaties in Duitsland daarom uit de goedgekeurde indicaties voor alle bleomycinebevattende producten werden geschrapt, werden de indicaties als nieuwe indicaties beschouwd en was de bezwaar makende lidstaat van mening dat de overgelegde gegevens onvoldoende waren voor verlening van een handelsvergunning voor de voorgestelde nieuwe indicaties. Hoewel de aanvrager bereid was de indicaties waartegen de betrokken lidstaat bezwaar maakte, te schrappen, waren de rapporterende lidstaat en de andere, positieve betrokken lidstaten van mening dat deze indicaties gehandhaafd moesten blijven. Omdat er geen overeenstemming kon worden bereikt, verwees de coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h)) de procedure naar het CHMP. Het CHMP beoordeelde de beschikbare gegevens om vast te stellen of de twee indicaties kunnen worden ondersteund.

Het CHMP merkte op dat bleomycine al sinds de jaren zestig van de vorige eeuw klinisch wordt toegepast, wat het ontbreken van een klinisch ontwikkelingsprogramma verklaart. De meeste overgelegde gegevens beschrijven bleomycine als een bestanddeel van uit meerdere geneesmiddelen bestaande chemotherapie waarin ook cisplatine is opgenomen, waardoor de afzonderlijke bijdrage van bleomycine niet onomstotelijk kan worden vastgesteld, hoewel uit een aantal onderzoeken en publicaties duidelijk blijkt dat bleomycine werkzaam is.

Met betrekking tot de indicatie voor kanker in het hoofd-halsgebied is het CHMP van mening dat, hoewel bleomycine duidelijk nadelen heeft vanwege zijn toxiciteit (pneumonie, longfibrose, stomatitis en huidveranderingen), er voor bleomycine nog steeds een rol is weggelegd bij de (neoadjuvante) behandeling van de ziekte. Naast de al tijdens de gedecentraliseerde procedure overgelegde documentatie, die een bescheiden maar zekere rol voor bleomycine bij de behandeling van SCCHN staat, ondersteunt een aantal recente meldingen de rol van bleomycine in combinatie met andere chemotherapeutica: er werd zowel een herstelpercentage van 34% voor de tweedelijnsbehandeling vastgesteld als een verbetering van locoregionale controle en overleving bij patiënten met gevorderde kanker van het hoofd-halsgebied door gelijktijdige postoperatieve toepassing van radiotherapie en chemotherapie met mitomycine-C en bleomycine. Hoewel bleomycine momenteel niet wordt gezien als een essentieel onderdeel bij de systemische eerstelijnsbehandeling van SCCHN, vormt het nog steeds een behandeloptie voor (gelijktijdig toegepaste) chemotherapie of in combinatie met radiotherapie en kan daarom voor deze indicatie niet als achterhaald worden beschouwd. Het CHMP was dan ook van oordeel dat de indicatie aanvaardbaar was.

Ten aanzien van de indicatie in geval van epidermoïd carcinoom van de uitwendige genitaliën merkte het CHMP op dat bleomycine momenteel nog steeds bij cervixkanker wordt gebruikt en was men het erover eens dat, hoewel de klinische werkzaamheid voor deze indicatie – evenals voor peniskanker – bescheiden is, diverse recente onderzoeken de betekenis van bleomycine voor deze indicaties hebben geïllustreerd. Onlangs is gebleken dat de combinatie van bleomycine, vindesine, mitomycine-C en cisplatine bij patiënten met recidiverend en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de cervix zinvol is ten aanzien van de overleving en uit een fase II-onderzoek bleek dat een klinisch relevante alternatieve behandeling voor cisplatine bij patiënten met recidiverende cervixkanker bleomycine moest bevatten. Hoewel de responspercentages voor bleomycinebevattende behandelingschema's in het algemeen hoger zijn, wordt de bijkomende toxiciteit algemeen erkend. Ook wordt erkend dat de afzonderlijke werkzaamheid van bleomycine moeilijk is vast te stellen wanneer resultaten met combinatiebehandelingen worden verkregen, hoewel de algehele gunstige werking van een bleomycinebevattende behandeling de indicatie voor bleomycine ondersteunt.

Het CHMP was van mening dat, hoewel bleomycine geen voor de hand liggend eerstelijnsmiddel is voor de systemische behandeling van cervixkanker, het een bruikbaar cytostaticum blijft, dat voor patiënten voor deze indicatie beschikbaar moet blijven. Hetzelfde geldt voor de indicatie peniskanker, een indicatie die wordt ondersteund door meldingen die duiden op een bescheiden werkzaamheid voor deze ziekte. Daarom is het CHMP van mening dat bleomycine, ondanks de duidelijke toxiciteit en bescheiden werkzaamheid, een waardevolle behandelmogelijkheid voor systemische behandeling is, indien deze voor deze indicaties noodzakelijk wordt geacht. Bij combinatiebehandeling is bleomycine eveneens zinvol, al kan de afzonderlijke bijdrage van bleomycine niet worden beoordeeld.

Het CHMP merkte eveneens op dat bleomycine nog steeds wordt gebruikt en ook in de huidige behandelrichtlijnen in Europa en Noord-Amerika wordt genoemd, zoals de SCCN: Practice Guidelines in Oncology-v.2.2008 (HCCN, USA), het CCO (Cancer Care Ontario) Formulary, gereviseerd 2006/2007, en de Guidelines on penile cancer (maart 2004) van de European Association of Urology.

Samengevat kan worden gesteld dat het CHMP van oordeel was dat deze werkzaamheid opweegt tegen de toxiciteit van het middel en dat de baten-risicoverhouding positief is. Daarom is het CHMP van mening dat bleomycine nog steeds een waardevol chemotherapeutikum is, en keurde het alle voorgestelde indicaties voor bleomycine Pharmac Chemie goed:

Bleomycine is bedoeld voor de behandeling van:

- *plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied, de uitwendige genitaliën en de cervix;*
- *hodgkinlymfom;*
- *non-hodgkinlymfom met intermediaire en hoge maligniteit bij volwassenen;*
- *testiscarcinoom (seminoom en niet-seminoom);*
- *intrapleurale behandeling van maligne pleura-effusie.*

REDENEN VOOR ADVIES

Overwegende dat,

- de waargenomen toxiciteitsrisico's opwegen tegen de vastgestelde werkzaamheid van bleomycine,
- de werkzaamheid van bleomycine aan de hand van de gepubliceerde literatuur en huidige behandelrichtlijnen in Europa en Noord-Amerika als vastgesteld kan worden beschouwd,
- en rekening houdend met het therapeutische gebruik van bleomycine,

adviseert het CHMP de handelsvergunningen te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven overeenkomstig de definitieve versies die zijn overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III voor bleomycine Pharmachemie en aanverwante namen (zie bijlage I).

BILJAGE III

SAMENVATTING VAN PRODUCT KENMERKEN, VERPAKTEKSTEN EN BIJSLUITER

De geldige produktinformatietekst voor beroepsbeoefenaars, verpakteksten en patiënten bijsluiter zijn de uiteindelijke versie waarover overeenstemming is bereikt tijdens de Coördinatie groep procedure.