

ANEKS I

LISTA NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTU LECZNICZEGO, DRÓG PODANIA, WNIOSKODAWCÓW W POSZCZEGÓLNYCH KRAJACH CZŁONKOWSKICH

<u>Kraj członkowski UE/EWG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Austria		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylne podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej wstrzyknięcie miejscowe	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę
Belgia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylne podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę
Bułgaria		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylne podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę
Republika Czeska		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylne podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę

<u>Kraj członkowski UE/EWG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Dania		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleomycin “Teva”	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylne podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę
Estonia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleomycin Teva	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylne podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę
Francja		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylne podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę
Niemcy		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe podanie dożylne wstrzyknięcie do jamy opłucnej	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę
Włochy		Pharmachemie B.V.	Bleomicina TEVA, 15 U	15 j. (Farmakopea	proszek do	wstrzyknięcie domięśniowe	15 j.

<u>Kraj członkowski UE/EWG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
		Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	polvere per soluzione iniettabile	USA)/fiolkę	sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie podskórne podanie dożylne podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	(Farmakopea USA)/fiolkę
Łotwa		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleomycin Teva	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylne podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę
Litwa		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleomycin Teva	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylne podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę
Luksemburg		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylne podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę

<u>Kraj członkowski UE/EWG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
						wstrzyknięcie miejscowe/do guza	
Holandia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing voor injectie	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylnie podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę
Norwegia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske, opløsning	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylnie podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę
Polska		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleomycin Teva	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylnie podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę
Portugalia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem,	Bleomicina Teva	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylnie podanie dotętnicze	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę

<u>Kraj członkowski UE/EWG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
		Holandia				wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	
Republika Słowacka		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylnie podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę
Słowenia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Intramuscular injection Subcutaneous injection Intravenous administration Intra-arterial administration Intra-pleural injection Intraperitoneal administration Local/Intratumoral injections	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę
Hiszpania		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandia	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución inyectable EFG	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	wstrzyknięcie domięśniowe wstrzyknięcie podskórne podanie dożylnie podanie dotętnicze wstrzyknięcie do jamy opłucnej podanie dootrzewnowe wstrzyknięcie miejscowe/do guza	15 j. (Farmakopea USA)/fiolkę

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU BLEOMYCIN PHARMACHEMIE POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Bleomycyna należy do antybiotyków cytostatycznych: jest mieszaniną zasadowych, rozpuszczalnych w wodzie, glikopeptydów o podobnej strukturze o działaniu cytostatycznym. Działanie bleomycyny polega na wbudowywaniu się do jednej lub obu nici DNA, co doprowadza do ich pojedynczego lub podwójnego przerwania i przez to zahamowania podziału komórkowego, wzrostu i syntezy DNA. W mniejszym stopniu bleomycyna wpływa również na syntezę RNA i białek. Bleomycyna jest prawie zawsze podawana w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi i (lub) radioterapią. W Holandii bleomycyna jest obecnie zarejestrowana w następujących wskazaniach:

- *rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (SCCHN);*
- *rak płaskonabłonkowy zewnętrznych narządów płciowych: rak prącia, rak szyjki macicy;*
- *chłoniak Hodgkina, chłoniaki nieziarnicze i inne chłoniaki złośliwe;*
- *rak jądra;*
- *wysięki opłucnej o charakterze złośliwym - do stosowania doopłucnowo.*

Wniosek dotyczący preparatu Bleomycin Pharmachemie został złożony jako wniosek dotyczący leku generycznego na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przyznanego produktowi referencyjnemu w Holandii w dniu 18 listopada 1997 r. Zastrzeżenia dotyczące proponowanych wskazań wniosły Niemcy – sprzeciwiające się państwo członkowskie. Ponieważ ocena profilu korzyści do ryzyka dla tych wskazań była negatywna dla produktu oryginalnego, w wyniku czego wskazania te zostały usunięte z wykazu zatwierdzonych wskazań do stosowania wszystkich produktów zawierających bleomycynę w Niemczech, wskazania zostały potraktowane jako nowe, a sprzeciwiające się państwo członkowskie uznało, że przedstawione dane nie są wystarczające, aby przyznać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w proponowanych nowych wskazaniach. Chociaż wnioskodawca zgodził się na usunięcie wskazań, wobec których zainteresowane państwo członkowskie wyraziło sprzeciw, referencyjne państwo członkowskie i inne przychylające się, zainteresowane państwa członkowskie opowiedziały się za utrzymaniem tych wskazań. Ponieważ nie osiągnięto porozumienia, CMD(h) zgłosił procedurę do CHMP. CHMP dokonał oceny dostępnych danych, aby ustalić, czy dwa wskazania znajdują poparcie.

CHMP zwrócił uwagę, że bleomycyna ma zastosowanie kliniczne od lat 60. XX wieku, co tłumaczy brak programu rozwoju klinicznego. W większości przedstawionych dokumentów bleomycyna opisywana jest jako składowa wielolekowej chemioterapii z włączeniem cisplatyny i dlatego nie można jednoznacznie określić jej indywidualnego wkładu, jednakże wiele badań i publikacji wyraźnie wskazuje na skuteczność bleomycyny.

Odnosnie do wskazania w leczeniu raka głowy i szyi, zdaniem CHMP bleomycyna, pomimo oczywistych niekorzystnych działań toksycznych (zapalenie pęcherzyków płucnych, włóknienie płuc, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, zmiany skórne), nadal ma swoje znaczenie (jako lek dodatkowy) w leczeniu tej choroby. Poza dostarczonymi podczas procedury zdecentralizowanej danymi popierającymi niewielkie, ale ustalone znaczenie bleomycyny w leczeniu SCCHN, wiele ostatnich doniesień przemawia na korzyść roli bleomycyny stosowanej w skojarzeniu z innymi środkami chemioterapeutycznymi, wykazując zarówno odsetek wyleczenia rzędu 34% w leczeniu drugiego rzutu, jak i poprawę stanu miejscowego oraz przeżycia pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi wskutek jednoczesnego pooperacyjnego stosowania radioterapii i chemioterapii mitomycyną C i bleomycyną. Chociaż bleomycyna nie jest obecnie uważana za główny składnik leczenia pierwszego rzutu w SCCHN, nadal stanowi opcję leczenia jako chemioterapia w skojarzeniu z innymi lekami lub w połączeniu z radioterapią i w związku z tym nie może być uznana za przestarzały lek w tym wskazaniu. Dlatego też CHMP uznał, że należy zatwierdzić to wskazanie.

Odnosnie do wskazania w leczeniu nabłonkowego raka zewnętrznych narządów płciowych CHMP zwrócił uwagę, że bleomycyna jest obecnie nadal stosowana w leczeniu raka szyjki macicy, i przyznał, że pomimo

niewielkiej skuteczności klinicznej w tym wskazaniu, podobnie jak w raku prącia, w wielu ostatnio przeprowadzonych badaniach potwierdzono znaczenie bleomycyny w tych wskazaniach. Ostatnio wykazano korzyści leczenia skojarzonego bleomycyną, windesyną, mitomycyną C i cisplatyną u pacjentów z nawrotowym i/lub przerzutowym rakiem nabłonkowym szyjki macicy w odniesieniu do przeżycia, a w badaniu fazy II wykazano, że bleomycyna jest składową klinicznie znaczącego alternatywnego schematu leczenia dla cisplatyny u chorych z nawrotowym rakiem szyjki macicy. Chociaż odsetek odpowiedzi jest ogólnie wyższy w schematach leczenia zawierających bleomycynę, ewidentne są także dodatkowe działania toksyczne. Ponadto wiadomo, że trudno jest ocenić skuteczność samej bleomycyny na podstawie wyników leczenia skojarzonego, jednakże ogólna dobra skuteczność schematów zawierających bleomycynę przemawia za poparciem wskazania dla bleomycyny.

CHMP uznał, że chociaż bleomycyna nie jest oczywistą składową leczenia pierwszego rzutu w raku szyjki macicy, pozostaje ona użytecznym lekiem cytostatycznym, który powinien pozostać dostępny dla pacjentów w tym wskazaniu. To samo dotyczy wskazania w leczeniu raka prącia; wskazanie to jest poparte doniesieniami sugerującymi niewielką skuteczność w tym schorzeniu. Zatem, pomimo wyraźnej toksyczności i niewielkiej skuteczności, zdaniem CHMP bleomycyna pozostaje cenną opcją leczenia, jeśli zostanie uznana za konieczną do zastosowania w tych wskazaniach. Nawet jeśli nie można ocenić wkładu samej bleomycyny, jest ona ważną składową leczenia skojarzonego.

Ponadto CHMP zwrócił uwagę, że bleomycyna jest nadal stosowana, a także wymieniana w obecnych wytycznych leczenia obowiązujących w Europie i Ameryce Północnej, takich jak: SCCHN: Praktyczne wytyczne w onkologii -v.2.2008 r. (HCCN, Stany Zjednoczone), Wytyczne CCO (Cancer Care Ontario), wersja zmieniona w 2006/2007 r. i Wytyczne leczenia raka prącia (z marca 2004 r.) Europejskiego Towarzystwa Urologicznego.

Podsumowując, CHMP uznał, że skuteczność produktu leczniczego przewyższa jego toksyczność, a stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny. Zatem CHMP uznał, że bleomycyna jest nadal cennym lekiem chemioterapeutycznym, i przyjął wszystkie proponowane wskazania preparatu Bleomycin Pharmachemie:

Bleomycyna jest wskazana w leczeniu:

- raka płaskonabłonkowego (SCC) głowy i szyi, zewnętrznych narządów płciowych i szyjki macicy;
- chłoniaka Hodgkina;
- chłoniaków nieziarniczych o umiarkowanej i wysokiej złośliwości u osób dorosłych;
- raka jądra (nasieniaka i nienasieniaka);
- wysięków opłucnej o charakterze złośliwym – do stosowania doopłucnowo.

PODSTAWY OPINII

Zważywszy, że

- ustalona skuteczność bleomycyny przewyższa obserwowane ryzyko związane z jej działaniami toksycznymi,
- skuteczność bleomycyny może być uznana za ustaloną na podstawie opublikowanej literatury naukowej i obecnych wytycznych leczenia obowiązujących w Europie i Ameryce Północnej,
- oraz uwzględniając obecne stosowanie lecznicze bleomycyny,

CHMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dla którego charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta pozostają zgodne z ostateczną wersją ustaloną podczas procedury Grupy Koordynującej zamieszczoną w Aneksie III dla preparatu Bleomycin Pharmachemie pod różnymi nazwami (patrz Aneks I).

ANEKS III

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I
ULOTKA DLA PACJENTA**

Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta są wersjami ostatecznie uzgodnionymi w trakcie procedury Grupy Koordynacyjnej.