

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA
MEDICAMENTULUI, CĂILE DE ADMINISTRARE, SOLICITANȚII ÎN STATELE MEMBRE**

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Solicitant	Denumirea comercială	Concentrație	Formă farmaceutică	Cale de administrare	Conținut (concentrație)
Austria		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injectie intramusculară Injectie subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injectie intra-pleurală Injectii locale	15 U (USP)/flacon
Belgia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injectie intramusculară Injectie subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injectie intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injectii locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon
Bulgaria		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injectie intramusculară Injectie subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injectie intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injectii locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon
Republica Cehă		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injectie intramusculară Injectie subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injectie intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injectii locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon
Danemarca		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem,	Bleomycin “Teva”	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injectie intramusculară Injectie subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială	15 U (USP)/flacon

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Solicitant	Denumirea comercială	Concentrație	Formă farmaceutică	Cale de administrare	Conținut (concentrație)
		Olanda				Injectie intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injectii locale/intratumorale	
Estonia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	Bleomycin Teva	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injectie intramusculară Injectie subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injectie intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injectii locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon
Franța		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injectie intramusculară Injectie subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injectie intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injectii locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon
Germania		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injectie intramusculară Administrare intravenoasă Injectie intra-pleurală	15 U (USP)/flacon
Italia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	Bleomicina TEVA, 15 U polvere per soluzione iniettabile	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injectie intramusculară Injectie subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injectie intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injectii locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon
Letonia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5	Bleomycin Teva	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție	Injectie intramusculară Injectie subcutanată	15 U (USP)/flacon

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Solicitant	Denumirea comercială	Concentrație	Formă farmaceutică	Cale de administrare	Conținut (concentrație)
		P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda			injectabilă	Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injecție intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injecții locale/intratumorale	
Lituania		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	Bleomycin Teva	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injecție intramusculară Injecție subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injecție intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injecții locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon
Luxemburg		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injecție intramusculară Injecție subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injecție intra-pleurală Injecții locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon
Olanda		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injecție intramusculară Injecție subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injecție intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injecții locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon
Norvegia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injecție intramusculară Injecție subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injecție intra-pleurală Administrare intraperitoneală	15 U (USP)/flacon

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Solicitant	Denumirea comercială	Concentrație	Formă farmaceutică	Cale de administrare	Continut (concentrație)
						Injectii locale/intratumorale	
Polonia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	Bleomycin Teva	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injectie intramusculară Injectie subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injectie intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injectii locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon
Portugalia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	Bleomicina Teva	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injectie intramusculară Injectie subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injectie intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injectii locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon
Slovacia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injectie intramusculară Injectie subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injectie intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injectii locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon
Slovenia		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție injectabilă	Injectie intramusculară Injectie subcutanată Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injectie intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injectii locale/intratumorale	15 U (USP)/flacon
Spania		Pharmachemie B.V. Swensweg 5	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución	15 U (USP)/flacon	pulbere pentru soluție	Injectie intramusculară Injectie subcutanată	15 U (USP)/flacon

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitant</u>	<u>Denumirea comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Formă farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>	<u>Continut (concentrație)</u>
		P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Olanda	infectable EFG		injectabilă	Administrare intravenoasă Administrare intra-arterială Injecție intra-pleurală Administrare intraperitoneală Injecții locale/intratumorale	

ANEXA II
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU BLEOMYCIN PHARMACHEMIE ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (VEZI ANEXA I)

Bleomicina aparține antibioticelor citostatice: este un amestec de antibiotice glicopeptidice, alcaline, hidrosolubile, relaționate structural, cu efect citostatic. Efectul bleomicinei se datorează intercalării cu lanțurile simple sau duble de ADN, determinând rupturi ale lanțului simplu sau dublu, inhibând astfel diviziunea celulară, creșterea și sinteza de ADN. Într-o mai mică măsură, bleomicina influențează de asemenea sinteza de ARN și proteine. Administrarea de bleomicină se realizează, aproape întotdeauna, în combinație cu alte medicamente citostatice și/sau cu radioterapia. În Țările de Jos, bleomicina este în prezent aprobată pentru următoarele indicații:

- *Carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului (SCCHN)*
- *Carcinom cu celule scuamoase al organelor genitale externe: carcinom penian, carcinom cervical.*
- *Limfom (non-)Hodgkinian și alte limfoame maligne*
- *Carcinom testicular*
- *Tratamentul intrapleural al efuziunii pleurale maligne.*

Cererea pentru Bleomycin Pharmachemie a fost înaintată ca o cerere generică bazată pe autorizația de introducere pe piață acordată pentru produsul de referință în Țările de Jos la data de 18 noiembrie 1997. Au fost ridicate suspiciuni cu privire la indicațiile propuse de către un stat membru care a obiectat, și anume Germania. Deoarece evaluarea raportului beneficiu/risc pentru aceste indicații a fost negativă pentru produsul original și pentru că indicațiile au fost, în consecință, șterse din indicațiile autorizate pentru toate produsele care conțin bleomicină din Germania, acestea au fost privite ca fiind indicații noi și statul membru care a obiectat a considerat că datele înaintate sunt insuficiente pentru acordarea autorizației de introducere pe piață pentru noile indicații propuse. Deși solicitantul a fost de acord să elimine indicațiile contestate de către statul membru care a obiectat, statul membru de referință și celelalte state membre pozitive au fost în favoarea păstrării acestor indicații. Deoarece nu s-a putut ajunge la un consens, Grupul de coordonare pentru proceduri descentralizate și de recunoaștere reciprocă (uz uman) a înaintat procedura Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman. CHMP a evaluat datele disponibile pentru a stabili dacă cele două indicații pot fi susținute.

CHMP a remarcat că bleomicina este utilizată clinic din anii 1960, explicând astfel lipsa unui program de dezvoltare clinică. Majoritatea datelor prezentate descriu bleomicina ca o componentă a chimioterapiei multidrog care conține cisplatin și, prin urmare, contribuția individuală a bleomicinei nu poate fi determinată clar, totuși, un număr de studii și publicații au indicat clar că bleomicina demonstrează eficacitate.

În ceea ce privește indicația pentru cancerul localizat la cap și gât, CHMP este de părere că, deși bleomicina prezintă în mod evident dezavantaje cu privire la toxicitatea sa (pulmonită, fibroză pulmonară, stomatită și modificări cutanate), bleomicina mai are încă un rol (neoadjuvant) în tratamentul bolii. Pe lângă documentația furnizată deja în timpul procedurii descentralizate, care susține un rol modest dar sigur al bleomicinei în tratamentul carcinomului cu celule scuamoase al capului și gâtului, un număr de rapoarte recente sprijină rolul bleomicinei în combinație cu alte fracțiuni chimioterapeutice, identificând atât rata de recuperare (RR) de 34% în timpul tratamentului de a doua linie, cât și îmbunătățirea controlului locoregional și supraviețuirea pacienților cu cancer avansat localizat la cap și gât în timpul tratamentului radioterapeutic și chimioterapeutic postoperator concomitent cu mitomicina C și bleomicină. Deși bleomicina nu este în prezent privită ca o componentă esențială a tratamentului sistemic de primă linie în carcinomul cu celule scuamoase al capului și gâtului, încă reprezintă o opțiune de tratament pentru chimioterapie (concomitent) sau împreună cu radioterapia și nu poate fi așadar considerată depășită pentru această indicație. Prin urmare, CHMP a considerat indicația ca fiind acceptabilă.

În ceea ce privește indicația pentru carcinomul epidermoid al organelor genitale externe, CHMP a observat că bleomicina este în prezent utilizată în cancerul cervical și s-a convenit că, deși eficacitatea clinică este

modestă pentru această indicație, ca și pentru cancerul penian, mai multe studii clinice au arătat importanța bleomicinei pentru aceste indicații. Combinația de bleomicină, vindesină, mitomicină C și cisplatin la pacienții cu carcinom cervical recurent și/sau metastatic cu celule scuamoase a fost demonstrată recent a fi benefică în ceea ce privește supraviețuirea și un studiu de faza II a arătat că bleomicina este o parte a unui regim de tratament alternativ clinic relevant pentru cisplatin, la pacienții cu cancer cervical recurent. Deși ratele de răspuns sunt în general mai mari pentru regimurile care conțin bleomicină, toxicitatea adăugată este deja recunoscută. Mai mult, dificultatea de evaluare a eficacității de bază a bleomicinei atunci când rezultatele sunt obținute prin regimuri combinate este recunoscută, totuși eficacitatea totală favorabilă a regimurilor care conțin bleomicină sprijină indicația pentru bleomicină.

CHMP a considerat că, deși bleomicina nu este o componentă evidentă de primă linie a tratamentului sistemic pentru cancerul cervical, bleomicina rămâne un medicament citostatic util care trebuie să rămână disponibil pacienților cu această indicație. Același lucru se aplică și pentru indicația de cancer penian; indicația este susținută de rapoarte care sugerează o eficacitate modestă pentru această boală. Așadar, în ciuda toxicității clare și a eficacității modeste, CHMP a considerat că bleomicina este o opțiune valoroasă de tratament pentru tratamentul sistemic, dacă este considerată a fi necesară pentru aceste indicații. În tratamentul combinat, bleomicina este de asemenea valoroasă, deși dovezile contribuției exclusive a bleomicinei nu pot fi evaluate.

De asemenea, CHMP a observat că bleomicina este încă utilizată și menționată în ghidurile terapeutice curente din Europa și America de Nord, cum ar fi carcinomul cu celule scuamoase al capului și gâtului: Practice Guidelines in Oncology-v.2.2008 (Instrucțiuni de practică în oncologie-v.2.2008) (HCCN, SUA), CCO (Cancer Care Ontario) Formulary (Formularul CCO (Cancer Care Ontario)), revizuit în 2006/2007 și Guidelines on penile cancer (Instrucțiuni privind cancerul penian) (martie 2004) ale Asociației Europene de Urologie.

În concluzie, CHMP a considerat că această eficacitate depășește toxicitatea produsului și că raportul beneficiu/risc este pozitiv. Așadar, CHMP este de părere că bleomicina este încă un medicament chimioterapeutic valoros și a adoptat toate indicațiile propuse pentru Bleomycin Pharmachemie:

Bleomicina este destinată pentru tratamentul:

- *Carcinomului cu celule scuamoase (SCC) al capului și gâtului, organelor genitale externe și cervical.*
- *Limfomului Hodgkinian.*
- *Limfomului non-Hodgkinian de malignitate intermediară și înaltă la adulți.*
- *Carcinomului testicular (seminomatos și nonseminomatos).*
- *Tratamentul intrapleural al efuziunii pleurale maligne.*

MOTIVELE AVIZULUI

Întrucât

- riscurile observate de toxicitate sunt depășite de eficacitatea stabilită a bleomicinei,
- eficacitatea bleomicinei poate fi considerată ca și stabilită prin literatura publicată și ghidurile terapeutice curente din Europa și America de Nord
- și ținând cont de utilizarea terapeutică curentă a bleomicinei,

CHMP recomandă acordarea autorizațiilor de introducere pe piață ale căror rezumate ale caracteristicilor produsului, etichetare și prospecte rămân ca versiuni finale convenite în timpul procedurii grupului de coordonare, așa cum se menționează în anexa III pentru Bleomycin Pharmachemie și denumirile asociate (vezi anexa I).

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul valide reprezintă versiunile finale obținute în timpul procedurii grupului de coordonare.