

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORM, SILY LIEKU, CESTA PODANIA,
ŽIADATEĽ V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ</u> <u>registrácie</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Inovatívny) Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková Forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentráci</u> <u>a)</u>
Rakúsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánná injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálna injekcia Lokálna injekcia	15 U (USP)/injekč ná liekovka
Belgicko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánná injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálna injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	15 U (USP)/ injekčná liekovka
Bulharsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánná injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálna injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	15 U (USP)/ injekčná liekovka
Česká Republika		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánná injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálna injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	15 U (USP)/ injekčná liekovka
Dánsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem,	Bleomycin “Teva”	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánná injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie	15 U (USP)/ injekčná liekovka

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ</u> <u>registrácie</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Inovatívny) Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková Forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentráci</u> <u>a)</u>
		Holandsko				Intra-pleurálna injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	
Estónsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánná injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálna injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	15 U (USP)/ injekčná liekovka
Francúzsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánná injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálna injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	15 U (USP)/ injekčná liekovka
Nemecko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Intravenózne podanie Intra-pleurálna injekcia	15 U (USP)/ injekčná liekovka
Taliansko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	Bleomicina TEVA, 15 U polvere per soluzione iniettabile	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánná injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálne injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	15 U (USP)/ injekčná liekovka
Lotyšsko		Pharmachemie B.V.	Bleomycin Teva	15 U (USP)/	prášok na	Intramuskulárna injekcia	15 U (USP)/

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ</u> <u>registrácie</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Inovatívny) Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková Forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentráci</u> <u>a)</u>
		Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko		injekčná liekovka	injekčný roztok	Subkutánna injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálne injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	injekčná liekovka
Litva		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánna injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálne injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	15 U (USP)/ injekčná liekovka
Luxembursko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánna injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálne injekcia Lokálne/Intratumorálne injekcie	15 U (USP)/ injekčná liekovka
Holandsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánna injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálna injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	15 U (USP)/ injekčná liekovka
Nórsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánna injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálna injekcia	15 U (USP)/ injekčná liekovka

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ</u> <u>registrácie</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Inovatívny) Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková Forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentráci</u> <u>a)</u>
						Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	
Poľsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	Bleomycin Teva	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánná injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálna injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	15 U (USP)/ injekčná liekovka
Portugalsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	Bleomicina Teva	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánná injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálna injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	15 U (USP)/ injekčná liekovka
Slovenská Republika		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánná injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálna injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	15 U (USP)/ injekčná liekovka
Slovinsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 U (USP)/ injekčná liekovka	prášok na injekčný roztok	Intramuskulárna injekcia Subkutánná injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálna injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	15 U (USP)/ injekčná liekovka
Španielsko		Pharmachemie B.V.	Bleomicina Teva 15 UI	15 U (USP)/	prášok na	Intramuskulárna injekcia	15 U (USP)/

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ</u> <u>registrácie</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Inovatívny) Názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková Forma</u>	<u>Cesta podania</u>	<u>Obsah</u> <u>(koncentráci</u> <u>a)</u>
		Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Holandsko	polvo para solución inyectable EFG	injekčná liekovka	injekčný roztok	Subkutánna injekcia Intravenózne podanie Intra-arteriálne podanie Intra-pleurálna injekcia Intraperitoneálne podanie Lokálne/Intratumorálne injekcie	injekčná liekovka



European Medicines Agency

PRÍLOHA II
VEDECKÉ ZÁVERY

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU BLEOMYCIN PHARMACHEMIE A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Bleomycín patrí medzi cytostatické antibiotiká: je to zmes štrukturálne súvisiacich alkalických glykopeptidových antibiotík, rozpustných vo vode, s cytostatickým účinkom. Účinok bleomycínu spočíva v interkalácii s jednoduchými a dvojitými vláknami DNA, čím nastáva rozpad jednoduchých a dvojitých vlákien, a tým sa inhibuje delenie a rast buniek a syntéza DNA. Bleomycín v menšej miere postihuje aj syntézu RNA a proteínov. Bleomycín sa spravidla podáva v kombinácii s inými cytostatickými liekmi a/alebo ožarovaním. V Holandsku je bleomycín v súčasnosti povolený pre tieto indikácie:

- *karcinóm dlaždicových buniek hlavy a krku (SCCHN)*
- *karcinóm dlaždicových buniek vonkajších genitálií: karcinóm penisu, karcinóm krčka maternice.*
- *(non-)Hodgkinov lymfóm a iné malígne lymfómy*
- *karcinóm semenníkov*
- *intrapleurálna terapia malígnej pleurálnej efúzie.*

Žiadosť pre liek Bleomycin Pharmachemie bola predložená ako generická žiadosť na základe povolenia na uvedenie referenčného lieku na trh v Holandsku z 18. novembra 1997. Výhrady k navrhovaným indikáciám vzniesol namietajúci členský štát, Nemecko. Keďže hodnotenie pomeru prínosu a rizika pre tieto indikácie bolo pre pôvodný liek negatívne a keďže tieto indikácie boli následne odstránené spomedzi schválených indikácií pre všetky lieky obsahujúce bleomycín v Nemecku, tieto indikácie boli považované za nové indikácie, a namietajúci členský štát usudzoval, že predložené údaje boli nedostatočné na udelenie povolenia na uvedenie lieku na trh pre navrhované nové indikácie. Hoci žiadateľ bol ochotný odstrániť indikácie namietané namietajúcim členským štátom, referenčný členský štát a ostatné dotknuté členské štáty s pozitívnym názorom na žiadosť, boli za zachovanie týchto indikácií. Keďže sa nedala dosiahnuť dohoda, koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (pre lieky na humánne použitie, CMD(h)) sa odvolala na výbor CHMP. Výbor CHMP dostupné údaje posúdil, aby mohol určiť, či tieto dve indikácie môžu byť podporené.

Výbor CHMP poznamenal, že bleomycín sa používa v klinickej praxi už od šesťdesiatych rokov minulého storočia, a tým sa dá objasniť nedostatok programov klinického rozvoja. Väčšina z predložených údajov bleomycín popisuje ako zložku chemoterapie tvorenej viacerými liekmi vrátane cisplatiny, a preto osobitný príspevok bleomycínu sa nedá jednoznačne stanoviť, ale množstvo štúdií a publikácií jasne naznačuje, že bleomycín je účinný.

Vzhľadom na indikáciu karcinómu hlavy a krku je výbor CHMP toho názoru, že hoci bleomycín má obvyklé nevýhody týkajúce sa svojej toxicity (pulmonitída, pľúcna fibróza, stomatitída a zmeny na koži), bleomycín má stále svoje miesto v (neoadjuvantnej) liečbe tohto ochorenia. Popri dokumentácii už poskytnutej počas decentralizovaného postupu podporujúcej skromný, ale nesporný prínos bleomycínu v liečbe SCCHN, množstvo nových správ potvrdzuje úlohu bleomycínu v spojení s ďalšími chemoterapeutickými zložkami, pričom sa pomocou súbežnej pooperačnej rádio- a chemoterapeutickej liečby mitomycínom C a bleomycínom identifikuje aj tzv. koeficient zlepšenia (RR) 34 % v liečbe druhej línie, aj zlepšenie lokoregionálnej kontroly a prežitia u pacientov s pokročilým HNC. Hoci sa bleomycín v súčasnosti nepovažuje za základnú zložku systémovej liečby SCCHN prvej línie, stále predstavuje možnosť liečby pre (súbežnú) chemoterapiu, prípadne spoločne s RT, a preto sa liek pre túto indikáciu nemôže považovať za prekonaný. Výbor CHMP preto túto indikáciu považuje za povolenú.

Pri indikácii epidermoidného karcinómu vonkajších genitálií výbor CHMP poznamenal, že bleomycín sa stále používa pri rakovine krčka maternice a zhodol sa na tom, že hoci klinická účinnosť je pre túto indikáciu slabá, rovnako ako pri karcinóme penisu, niekoľko nedávnych skúšaní ilustrovalo význam bleomycínu v týchto indikáciách. Kombinácia bleomycínu, vindezínu, mitomycínu C a cisplatiny u pacientov s rekurentným a/alebo metastázujúcim karcinómom dlaždicových buniek krčka maternice sa

nedávno ukázala ako prínosná vzhľadom na prežitie a štúdia fázy II ukázala, že bleomycín je súčasťou klinicky významného alternatívneho liečebného režimu pre cisplatinu u pacientov s rekurentným karcinómom krčka maternice. Hoci miery odpovedí sú vo všeobecnosti pri režimoch liečby so zahrnutým bleomycínom vyššie, prídavná toxicita sa dá ľahko potvrdiť. Je známe, že nie je jednoduché zhodnotiť účinnosť výlučne bleomycínu z výsledkov získaných s kombinovanými liečebnými režimami, hoci celková pozitívna účinnosť režimu so zahrnutím bleomycínu podporuje túto indikáciu pre bleomycín.

Výbor CHMP usúdil, že hoci bleomycín nie je obvyklou súčasťou liečby prvej línie v systémovej liečbe karcinómu krčka maternice, bleomycín je naďalej užitočným cytostatickým liekom, ktorý musí zostať pre pacientov s touto indikáciou k dispozícii. To isté sa týka indikácie karcinómu penisu – táto indikácia je podložená správami naznačujúcimi miernu účinnosť pre toto ochorenie. Preto aj napriek nadmernej toxicite a slabej účinnosti výbor CHMP usúdil, že bleomycín je cennou možnosťou liečby pre systémovú liečbu, v prípade, že sa pre tieto indikácie považuje za potrebný. V kombinovanej terapii má bleomycín tiež význam, hoci dôkazy o výlučnom príspevku bleomycínu sa nedajú zhodnotiť.

Okrem toho výbor CHMP poznamenal, že bleomycín sa stále používa a aj uvádza v aktuálnych usmerneniach k liečbe v Európe a severnej Amerike, ako napr. SCCHN: Praktické usmernenia v onkológii - v.2.2008 (HCCN, USA), kniha predpisov CCO (starostlivosti o onkologické ochorenia v štáte Ontário), revidovaná 2006/2007 a Usmernenia ku karcinómu penisu (marec 2004) Európskej urologickej asociácie.

Záverom výbor CHMP usúdil, že táto účinnosť vyváža toxicitu lieku a že pomer prínosu a rizika je pozitívny. Preto je podľa názoru CHMP bleomycín stále hodnotným chemoterapeutickým liekom a výbor prijal navrhované indikácie pre liek Bleomycin Pharmachemie ako celok:

Bleomycín je určený na liečbu:

- *karcinómu dlaždicových buniek (SCC) hlavy a krku, vonkajších genitálií a krčka maternice.*
- *Hodgkinovho lymfómu.*
- *Non-Hodgkinovho lymfómu strednej a vysokej malignity dospelých pacientov.*
- *karcinómu semenníkov (seminoma a non-seminoma).*
- *intrapleurálnej terapie malígnej pleurálnej efúzie.*

ODÔVODNENIE STANOVISKA

Kedže

- riziká pozorovanej toxicity sú vyvážené stanovenou účinnosťou bleomycínu,
- účinnosť bleomycínu sa dá považovať za stanovenú pomocou publikovanej literatúry a aktuálnych usmernení k liečbe v Európe a severnej Amerike
- a berúc do úvahy aktuálne terapeutické použitie bleomycínu,

výbor CHMP odporučil udeliť povolenia na uvedenie lieku Bleomycin Pharmachemie a súvisiace názvy na trh. V prílohe III sa nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a informácia pre používateľov v zmysle konečných verzií dosiahnutých počas postupu koordinačnej skupiny.

PRÍLOHA III

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU,
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Platný Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú finálnymi verziami dosiahnutými počas procedúry v koordinačnej skupine.