

ANEKS I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVIL, NAČINOV APLIKACIJE,
iPREDLAGATELJEV IN DRŽAV ČLANIC**

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Imetnik</u> <u>dovoljenja za</u> <u>promet</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Lastniško) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacetska</u> <u>oblika</u>	<u>Način aplikacije</u>	<u>Vsebnost</u> <u>(koncentracija)</u>
Avstrija		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Lokalna injekcija	15 U (USP)/vialo
Belgija		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija Lokalna/intratumorska injekcija	15 U (USP)/vialo
Bolgarija		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija Lokalna/intratumorska injekcija	15 U (USP)/vialo
Česka		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija Lokalna/intratumorska injekcija	15 U (USP)/vialo
Danska		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomycin “Teva”	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija	15 U (USP)/vialo

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Imetnik</u> <u>dovoljenja za</u> <u>promet</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Lastniško) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacetska</u> <u>oblika</u>	<u>Način aplikacije</u>	<u>Vsebnost</u> <u>(koncentracija)</u>
						Lokalna/intratumorska injekcija	
Estonija		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomycin Teva	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija Lokalna/intratumorska injekcija	15 U (USP)/vialo
Francija		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija Lokalna/intratumorska injekcija	15 U (USP)/vialo
Nemčija		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Intravenska aplikacija Intraplevralna injekcija	15 U (USP)/vialo
Italija		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomicina TEVA, 15 U polvere per soluzione iniettabile	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija Lokalna/intratumorska injekcija	15 U (USP)/vialo
Latvija		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomycin Teva	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija	15 U (USP)/vialo

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Imetnik</u> <u>dovoljenja za</u> <u>promet</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Lastniško) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacetska</u> <u>oblika</u>	<u>Način aplikacije</u>	<u>Vsebnost</u> <u>(koncentraci</u> <u>ja)</u>
						Lokalna/intratumorska injekcija	
Litva		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomycin Teva	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija Lokalna/intratumorska injekcija	15 U (USP)/vialo
Luksemburg		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Lokalna/intratumorska injekcija	15 U (USP)/vialo
Nizozemska		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija Lokalna/intratumorska injekcija	15 U (USP)/vialo
Norveška		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske, opløsning	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija Lokalna/intratumorska injekcija	15 U (USP)/vialo
Poljska		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomycin Teva	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija	15 U (USP)/vialo

<u>Država članica</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Imetnik</u> <u>dovoljenja za</u> <u>promet</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Lastniško) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacetska</u> <u>oblika</u>	<u>Način aplikacije</u>	<u>Vsebnost</u> <u>(koncentraci</u> <u>ja)</u>
						Intraperitonealna aplikacija Lokalna/intratumorska injekcija	
Portugalska		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomicina Teva	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija Lokalna/intratumorska injekcija	15 U (USP)/vialo
Slovaška		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomycin-Teva prašek na injekčný roztok	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija Lokalna/intratumorska injekcija	15 U (USP)/vialo
Slovenija		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija Lokalna/intratumorska injekcija	15 U (USP)/vialo
Španija		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemska	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución inyectable EFG	15 U (USP)/vialo	Prašek za raztopino za injiciranje	Intramuskularna injekcija Subkutana injekcija Intravenska aplikacija Intraarterijska aplikacija Intraplevralna injekcija Intraperitonealna aplikacija Lokalna/intratumorska injekcija	15 U (USP)/vialo

DODATEK II
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA BLEOMYCIN PHARMACHEMIE IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Bleomicin spada med citostatične antibiotike: je mešanica strukturno sorodnih, alkalnih, vodotopnih glikopeptidnih antibiotikov s citostatičnim učinkom. Učinek bleomicina je posledica njegovega vrivanja v enojne, in dvojne verige DNK, kar povzroči prekinitev enojnih in dvojnih verig, to pa zavre celično deljenje, razmnoževanje in sintezo DNK. Bleomicin v manjši meri vpliva tudi na RNK in sintezo beljakovin. Bleomicin se skoraj vedno daje v kombinaciji z drugimi citostatičnimi zdravili in/ali zdravljenjem z obsevanjem. Bleomicin je na Nizozemskem trenutno odobren za naslednje indikacije:

- *ploščatocelični karcinom glave in vratu (SCCHN),*
- *ploščatocelični karcinom zunanjih spolovil: karcinom penisa, karcinom materničnega vratu,*
- *(ne-)Hodgkinov limfom in drugi maligni limfomi,*
- *karcinom testisov,*
- *intraplevralno zdravljenje malignega plevralnega izliva.*

Vloga za zdravilo Bleomicin Pharmachemie je bila predložena kot generična vloga, ki je temeljila na dovoljenju za promet z zdravilom, odobrenem za referenčno zdravilo na Nizozemskem dne 18. novembra 1997. Ugovarjajoča država članica, Nemčija, je imela zadržke glede predlaganih indikacij. Ker je bilo ocena koristi in tveganj teh indikacij za originatorsko zdravilo negativno in ker so v Nemčiji te indikacije posledično izbrisali iz odobrenih indikacij vseh zdravil, ki vsebujejo bleomicin, so indikacije upoštevali kot nove indikacije, ugovarjajoča država članica pa je menila, da predloženi podatki ne zadostujejo za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom za predlagane nove indikacije. Čeprav je bil predlagatelj pripravljen odstraniti indikacije, ki jim je nasprotovala ugovarjajoča zadevna država članica, so referenčna država članica in zadevne države članice, ki so bile pozitivnega mnenja, zagovarjale ohranitev teh indikacij. Ker ni bilo mogoče doseči soglasja, je (CMD(h)) postopek predal odboru CHMP. CHMP je ovrednotil razpoložljive podatke, da bi ugotovil, ali je mogoče zadevni indikaciji podpreti.

Odbor CHMP je ugotovil, da je bleomicin v klinični uporabi od šestdesetih let prejšnjega stoletja, in s tem pojasnil, zakaj ni kliničnega razvojnega programa. Večina predloženih podatkov opisuje bleomicin kot sestavni del kemoterapije z več zdravili, med katerimi je vključen tudi cisplatin, zato posameznega prispevka bleomicina ni mogoče jasno določiti, vendar pa večje število študij in publikacij jasno kaže na učinkovitost bleomicina.

Kar zadeva indikacijo raka glave in vratu, CHMP meni, da ima bleomicin kljub očitnim slabim stranem, ki so povezane z njegovo toksičnostjo (pljučnica, pljučna fibroza, vnetje ustne sluznice in kožne spremembe), še vedno vlogo pri (neoadjuvantnem) zdravljenju te bolezni. Poleg dokumentacije, ki je bila že predložena med decentraliziranim postopkom v podporo skromni, a gotovi vlogi bleomicina pri zdravljenju ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu, številna novejša poročila podpirajo vlogo bleomicina v povezavi z drugimi sestavnimi deli kemoterapije, v katerih sta bila ugotovljena 34-odstotna stopnja ozdravljenja, kadar so zdravilo uporabljali pri zdravljenju druge izbire, in izboljšanje lokoregionalnega nadzora ter preživetja bolnikov z napredovalim rakom glave in vratu pri sočasnem pooperativnem zdravljenju z obsevanjem in kemoterapijo z mitomicinom C in bleomicinom. Čeprav se bleomicin trenutno ne upošteva kot bistveni sestavni del sistemskega zdravljenja prve izbire pri ploščatoceličnem karcinomu glave in vratu, je še vedno sestavni del možnosti zdravljenja s (sočasno) kemoterapijo ali zdravljenja v povezavi z radioterapijo, tako da ga za to indikacijo ni mogoče upoštevati kot zastarelega. CHMP je zato to indikacijo upošteval kot sprejemljivo.

Kar zadeva indikacijo pri epidermoidnem karcinomu zunanjih spolovil, je odbor CHMP ugotovil, da je bleomicin trenutno še vedno v uporabi pri raku materničnega vratu, ter prišel do sklepa, da je več novejših preskušanj kljub njegovi skromni klinični učinkovitosti pri tej indikaciji kot tudi pri raku penisa pokazalo pomembnost bleomicina pri teh indikacijah. Kombinacija bleomicina, vindezina, mitomicina C in cisplatina

pri bolnicah s ponovljenim in/ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom materničnega vratu se je v zadnjem času izkazala kot koristna glede na preživetje, v študiji II. faze pa so dokazali, da je bleomicin del klinično pomembnega alternativnega zdravljenja za cisplatin pri bolnicah s ponovljenim rakom materničnega vratu. Čeprav so ravni odziva v splošnem večje pri zdravljenju, ki vključujejo bleomicin, je potrjena tudi povečana toksičnost. Poleg tega gre opaziti težavo pri oceni učinkovitosti bleomicina samega, kadar so rezultati dobljeni s kombiniranim zdravljenjem, vendar celokupna pozitivna učinkovitost zdravljenja, ki vključuje bleomicin, podpira indikacijo za bleomicin.

Odbor CHMP je menil, da kljub očitni neprimernosti bleomicina za sistemsko zdravljenje prve izbire pri raku materničnega vratu bleomicin ostaja uporabno citostatično zdravilo, ki mora ostati na voljo bolnikom za to indikacijo. Enako velja tudi za indikacijo raka penisa; indikacijo podpirajo poročila, ki nakazujejo na skromno učinkovitost pri tej bolezni. Zaradi tega je odbor CHMP kljub očitni toksičnosti in skromni učinkovitosti menil, da je bleomicin dragocena možnost zdravljenja za sistemsko zdravljenje pri teh indikacijah, kadar se to zdi potrebno. Bleomicin je dragocen tudi pri kombiniranem zdravljenju, čeprav dokazov o prispevku samega bleomicina ni mogoče ovrednotiti.

Odbor CHMP je prav tako ugotovil, da je bleomicin še vedno v uporabi in je tudi omenjen v trenutno veljavnih smernicah za zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu v Evropi in Severni Ameriki: Practice Guidelines in Oncology-v.2.2008 (Smernice za prakso v onkologiji) (HCCN, ZDA), CCO (Cancer Care Ontario) Formulary, revidirano 2006/2007, in Guidelines on penile cancer (Smernice za raka penisa) (marec 2004) Evropskega urološkega združenja.

Odbor CHMP je na koncu menil, da ta učinkovitost odtehta toksičnost zdravila in da je razmerje med koristmi in tveganji pozitivno. Zaradi tega je odbor CHMP menil, da je bleomicin še vedno dragoceno kemoterapevtsko zdravilo, in sprejel vse predlagane indikacije za zdravilo Bleomycin Pharmachemie:

Bleomicin je namenjen za:

- *zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma (SCC) glave in vratu, zunanjih spolovil in materničnega vratu,*
- *zdravljenje Hodgkinovega limfoma,*
- *zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma srednje in visoke stopnje malignosti pri odraslih,*
- *zdravljenje karcinoma testisov (seminomski in neseminomski),*
- *intraplevralno zdravljenje malignega plevralnega izliva.*

PODLAGA ZA MNENJE

Ob upoštevanju, da:

- ugotovljena učinkovitost bleomicina odtehta tveganja glede ugotovljene toksičnosti,
- se učinkovitost bleomicina lahko šteje za ugotovljeno prek izdane literature in trenutno veljavnih smernic za zdravljenje v Evropi in Severni Ameriki,
- ter ob upoštevanju trenutne terapijske uporabe bleomicina,

je odbor CHMP priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostanejo enaki kot končne različice, dogovorjene med postopkom Usklajevalne skupine, kakor je omenjeno v Dodatku III za zdravilo Bleomycin Pharmachemie in z njim povezana imena (glejte Dodatek I).

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OVOJNINA IN NAVODILO ZA UPORABO

Veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila, ovojnine in navodila za uporabo so končne verzije, potrjene v postopku pred Koordinacijsko skupino.