

## **BILAGA I**

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,  
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE I MEDLEMSSTATERNA**

| <u>Medlemstat</u> | <u>Innehavare av godkännande för försäljning</u> | <u>Sökande</u>                                                                       | <u>Läkemedlets namn</u>                                                                         | <u>Styrka</u>                   | <u>Läkemedelsform</u>                       | <u>Administreringsätt</u>                                                                                                                                                                                | <u>Innehåll (koncentration)</u> |
|-------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Österrike         |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | Bleomycin<br>„Pharmachemie“ 15000<br>I.E. - Pulver zur<br>Herstellung einer<br>Injektionslösung | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Lokal injektion                                                | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Belgien           |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | BLEOMYCINE TEVA<br>15U poeder voor<br>oplossing voor injectie                                   | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Bulgarien         |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | Bleomycine Teva 15U,<br>прах за инжекционен<br>разтвор                                          | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Tjeckien          |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | Bleomycin-Teva 15U,<br>prášek pro přípravu<br>injekčního roztoku                                | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Danmark           |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,                  | Bleomycin “Teva”                                                                                | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering                                                                                             | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |

| <u>Medlemstat</u> | <u>Innehavare av godkännande för försäljning</u> | <u>Sökande</u>                                                                       | <u>Läkemedlets namn</u>                                             | <u>Styrka</u>                   | <u>Läkemedelsform</u>                       | <u>Administreringsätt</u>                                                                                                                                                                                | <u>Innehåll (koncentration)</u> |
|-------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                   |                                                  | Nederländerna                                                                        |                                                                     |                                 |                                             | Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion                                                                                                                 |                                 |
| Estland           |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | Bleomycin Teva                                                      | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Frankrike         |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | Bleomycine TEVA 15<br>000 UI, poudre pour<br>solution injectable    | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Tyskland          |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | Bleo-TEVA 15 mg Pulver<br>zur Herstellung einer<br>Injektionslösung | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Intravenous administration<br>Intrapleural injektion                                                                                                                          | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Italien           |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | Bleomicina TEVA, 15 U<br>polvere per soluzione<br>iniettabile       | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Lettland          |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5                                                      | Bleomycin Teva                                                      | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,            | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion                                                                                                                                                            | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |

| <u>Medlemstat</u> | <u>Innehavare av godkännande för försäljning</u> | <u>Sökande</u>                                                                       | <u>Läkemedlets namn</u>                                                  | <u>Styrka</u>                   | <u>Läkemedelsform</u>                       | <u>Administreringsätt</u>                                                                                                                                                                                | <u>Innehåll (koncentration)</u> |
|-------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                   |                                                  | P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna                                    |                                                                          |                                 | lösning                                     | Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion                                                  |                                 |
| Litauen           |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | Bleomycin Teva                                                           | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Luxemburg         |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | BLEOMYCINE TEVA<br>15U poudre pour solution<br>injectable                | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Nederländerna     |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | Bleomycine 15 U (USP),<br>poeder voor oplossing<br>voor injectie         | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Norge             |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | Bleomycin Teva, Pulver<br>og væske til<br>injeksjonsvæske,<br>oppløsning | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion                                                                   | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |

| <u>Medlemstat</u> | <u>Innehavare av godkännande för försäljning</u> | <u>Sökande</u>                                                                       | <u>Läkemedlets namn</u>                                             | <u>Styrka</u>                   | <u>Läkemedelsform</u>                       | <u>Administreringsätt</u>                                                                                                                                                                                | <u>Innehåll (koncentration)</u> |
|-------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                   |                                                  |                                                                                      |                                                                     |                                 |                                             | Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion                                                                                                                                           |                                 |
| Polen             |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | Bleomycin Teva                                                      | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Portugal          |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | Bleomicina Teva                                                     | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Slovakien         |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | Bleomycin-Teva prášok<br>na injekčný roztok                         | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Slovenien         |                                                  | Pharmachemie B.V.<br>Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | Bleomicin Teva 15 U<br>(USP), prašek za<br>raztopino za injiciranje | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska | pulver till<br>injektionsvätska,<br>lösning | Intramuskulär injektion<br>Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion | 15 U (USP)/<br>injektionsflaska |
| Spanien           |                                                  | Pharmachemie B.V.                                                                    | Bleomicina Teva 15 UI                                               | 15 U (USP)/                     | pulver till                                 | Intramuskulär injektion                                                                                                                                                                                  | 15 U (USP)/                     |

| <u>Medlemstat</u> | <u>Innehavare av godkännande för försäljning</u> | <u>Sökande</u>                                                  | <u>Läkemedlets namn</u>               | <u>Styrka</u>    | <u>Läkemedelsform</u>        | <u>Administreringsätt</u>                                                                                                                                                     | <u>Innehåll (koncentration)</u> |
|-------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                   |                                                  | Swensweg 5<br>P.O. Box 552<br>2003 RN Haarlem,<br>Nederländerna | polvo para solución<br>inyectable EFG | injektionsflaska | injektionsvätska,<br>lösning | Subkutan injektion<br>Intravenös administrering<br>Intra-arteriell administrering<br>Intrapleural injektion<br>Intraperitoneal administrering<br>Lokal/Intratumoral injektion | injektionsflaska                |

**BILAGA II**  
**VETENSKAPLIGA SLUTSATSER**

## VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

### ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV BLEOMYCIN PHARMACHEMIE MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Bleomycin tillhör cytostatiska antibiotika. Det är en blandning av strukturellt besläktade, alkaliska, vattenlösliga, glykopeptidantibiotika med en cytostatisk effekt. Bleomycins effekt grundar sig på att det infogas i enkel- och dubbelsträngat DNA, vilket medför brott i enkel- och dubbelsträngarna, vilket hämmar celledelning, celltillväxt och DNA-syntes. I mindre grad påverkar bleomycin även RNA och proteinsyntesen. Administrering av bleomycin sker alltid i kombination med andra cytostatika och/eller strålbehandling. I Nederländerna är bleomycin för närvarande godkänt för följande indikationer:

- Skivepitelcancer i huvud- och halsregion (SCCHN).
- Skivepitelcancer i de yttre genitalierna: peniscancer, cervixcancer.
- (Non-)Hodgkin-lymfom och andra maligna lymfom.
- Testikelcancer.
- Intrapleural behandling av malign pleurautgjutning.

Ansökan för Bleomycin Pharmachemie inlämnades som en generisk ansökan baserad på det godkännande för försäljning som beviljats för referensprodukten i Nederländerna den 18 november 1997. Farhågor uttalades om de föreslagna indikationerna av en protesterande medlemsstat, Tyskland. Eftersom nytta/risk-bedömningen för dessa indikationer var negativ för originalprodukten och eftersom indikationerna följaktligen togs bort från de godkända indikationerna för alla bleomycininnehållande produkter i Tyskland, betraktades indikationerna som nya indikationer, och den protesterande medlemsstaten ansåg att inlämnade data var otillräckliga för att bevilja godkännande för försäljning för de föreslagna nya indikationerna. Även om den sökande var villig att ta bort de indikationer som den protesterande berörda medlemsstaten invände mot, röstade referensmedlemsstaten och de övriga, positiva berörda medlemsstaterna för att behålla dessa indikationer. Eftersom samstämmighet inte uppnåddes, hänsköt CMD(h) (Samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden) ärendet till CHMP. CHMP granskade tillgängliga data för att fastställa om de två indikationerna kan bestyrkas.

CHMP noterade att bleomycin har varit i kliniskt bruk sedan 1960-talet, vilket förklarar avsaknaden av ett kliniskt utvecklingsprogram. Flertalet presenterade data beskriver bleomycin som en komponent i kemoterapi med flera läkemedel, inklusive cisplatin, och därför kan bleomycins individuella bidrag inte entydigt bestämmas, men ett antal studier och publikationer indikerar tydligt att bleomycin visar effekt.

Beträffande indikationerna vid cancer i huvud- och halsregion anser CHMP att även om bleomycin har tydliga nackdelar när det gäller dess toxicitet (pulmonit, lungfibros, stomatit och hudförändringar), finns det ändå en roll för bleomycin vid (neoadjuvant) behandling av sjukdomen. Förutom den dokumentation som redan tillhandahållits under det decentraliserade förfarandet, vilken ger stöd för en blygsam men bestämd roll för bleomycin vid behandling av SCCHN, ger ett antal nya rapporter stöd för bleomycins roll i kombination med andra kemoterapeutiska komponenter, och identifierar både ett tillfrisknande (Recovery Rate, RR) på 34 procent vid andrahandsbehandling och en förbättring av lokoregional kontroll och överlevnad hos patienter med avancerad huvud- och halscancer (HNC) genom samtidig postoperativ radio- och kemoterapeutisk behandling med mitomycin C och bleomycin. Även om bleomycin för närvarande inte anses vara en nödvändig komponent vid systemisk förstahandsbehandling av SCCHN, utgör det ändå ett behandlingsalternativ vid (samtidig) kemoterapi eller i kombination med RT och kan därför inte anses förlegat vid denna indikation. CHMP ansåg därför att indikationen var godtagbar.

Beträffande indikationen vid epidermoid cancer i de yttre genitalierna, noterade CHMP att bleomycin för närvarande fortfarande används vid cervixcancer och man enades om att även om den kliniska effekten är blygsam vid denna indikation, liksom vid peniscancer, har flera nya prövningar visat bleomycins betydelse vid dessa indikationer. Kombinationen av bleomycin, vindesin, mitomycin C och cisplatin hos patienter med återkommande och/eller metastaserande skivepitelcancer i cervix visades nyligen vara till nytta när det



gäller överlevnad, och en fas II-studie visade att bleomycin ingick i en kliniskt relevant alternativ behandling till cisplatin hos patienter med återkommande cervixcancer. Även om responsfrekvenserna i allmänhet är högre med bleomycininnehållande regimer, erkänns villigt den ökade toxiciteten. Vidare erkänns svårigheten att fastställa ensam effekt av bleomycin när resultaten erhålls med kombinationsregimer, men den totala gynnsamma effekten av en bleomycininnehållande regim ger stöd för indikationen för bleomycin.

CHMP ansåg att även om bleomycin inte är en självklar förstahandskomponent vid systemisk behandling av cervixcancer, är bleomycin ändå ett användbart cytostatiskt läkemedel som måste finnas tillgängligt för patienter vid denna indikation. Samma gäller indikationen peniscancer. Indikationen får stöd av rapporter som tyder på en blygsam effekt vid denna sjukdom. Trots uppenbar toxicitet och blygsam effekt ansåg därför CHMP att bleomycin är ett värdefullt behandlingsalternativ vid systemisk behandling, om det anses nödvändigt för dessa indikationer. Också vid kombinationsbehandling är bleomycin värdefullt, även om bevis på det ensamma bidraget från bleomycin inte går att utvärdera.

CHMP noterade också att bleomycin fortfarande används och även nämns i nuvarande behandlingsriktlinjer i Europa och Nordamerika, såsom SCCHN: Practice Guidelines in Oncology-v.2.2008 (HCCN, USA), CCO (Cancer Care Ontario) Formulary, reviderade 2006/2007, och Guidelines on penile cancer (mars 2004) från European Association of Urology.

Slutligen ansåg CHMP att denna effekt uppväger produktens toxicitet och att nytta/risk-balansen är positiv. Därför anser CHMP att bleomycin ändå är ett värdefullt kemoterapeutiskt läkemedel och godkände alla föreslagna indikationer för Bleomycin Pharmachemie:

*Bleomycin är avsett för behandling av:*

- Skivepitelcancer (SCC) i huvud- och halsregion, yttre genitalier och cervix.
- Hodgkin-lymfom.
- Non-Hodgkin-lymfom av medelhög och hög malignitet hos vuxna.
- Testikelcancer (seminom och nonseminom).
- Intrapleural behandling av malign pleurautgjutning.

## **SKÄL FÖR YTTRANDET**

CHMP förordar beviljande av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel förblir i de slutversioner som fastställdes vid koordinationsgruppens förfarande enligt bilaga III för Bleomycin Pharmachemie med synonymer (se bilaga I) av följande skäl:

- De observerade riskerna uppvägs av bleomycins fastställda effekt.
- Bleomycins effekt kan anses fastställd genom publicerad litteratur och nuvarande behandlingsriktlinjer i Europa och Nordamerika.
- Med hänsyn till nuvarande terapeutiska användning av bleomycin.

**BILAGA III**  
**PRODUKTRESUMÉ,**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

De gällande versionerna av produktresumé, märkning och bipacksedel är de finala versionerna som godkänts i koordinationsproceduren.