PŘÍLOHA I

SEZNAM JMEN, LÉKOVÁ FORMA, SÍLA PŘÍPRAVKU, CESTY PODÁNÍ, ŽADATELÉ V ČLENSKÝCH ZEMÍCH

Členský stát EU/EHP	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Žadatel**	**(Smyšlený) název**	**Síla**	**Léková forma**	**Cesta podání**	**Obsah (koncentrace)**
Rakousko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Místní injekce	15 U (USP)/lékovka
Belgie		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	15 U (USP)/lékovka
Bulharsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	15 U (USP)/lékovka
Česká republika		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	Bleomycin Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	15 U (USP)/lékovka
Dánsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem,	Bleomycin “Teva”	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání	15 U (USP)/lékovka

Členský stát EU/EHP	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Žadatel**	**(Smyšlený) název**	**Síla**	**Léková forma**	**Cesta podání**	**Obsah (koncentrace)**
		Nizozemsko				Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	
Estonsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	Bleomycin Teva	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	15 U (USP)/lékovka
Francie		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	15 U (USP)/lékovka
Německo		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Intravenózní podání Intrapleurální podání	15 U (USP)/lékovka
Itálie		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	Bleomicina TEVA, 15 U polvere per soluzione iniettabile	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	15 U (USP)/lékovka
Lotyšsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5	Bleomycin Teva	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu	Intramuskulární podání Subkutánní injekce	15 U (USP)/lékovka

Členský stát EU/EHP	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Žadatel**	**(Smyšlený) název**	**Síla**	**Léková forma**	**Cesta podání**	**Obsah (koncentrace)**
		P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko			injekčního roztoku	Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	
Litva		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	Bleomycin Teva	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	15 U (USP)/lékovka
Lucembursko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Místní/ Intratumorózní injekce	15 U (USP)/lékovka
Nizozemí		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing voor injectie	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	15 U (USP)/lékovka
Norsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání	15 U (USP)/lékovka

Členský stát EU/EHP	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Žadatel**	**(Smyšlený) název**	**Síla**	**Léková forma**	**Cesta podání**	**Obsah (koncentrace)**
						Místní/ Intratumorózní injekce	
Polsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	Bleomycin Teva	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	15 U (USP)/lékovka
Portugalsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	Bleomicina Teva	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	15 U (USP)/lékovka
Slovenská republika		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	15 U (USP)/lékovka
Slovinsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu injekčního roztoku	Intramuskulární podání Subkutánní injekce Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	15 U (USP)/lékovka
Španělsko		Pharmachemie B.V. Swensweg 5	Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución	15 U (USP)/lékovka	prášek pro přípravu	Intramuskulární podání Subkutánní injekce	15 U (USP)/lékovka

Členský stát EU/EHP	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Žadatel**	**(Smyšlený) název**	**Síla**	**Léková forma**	**Cesta podání**	**Obsah (koncentrace)**
		P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Nizozemsko	inyectable EFG		injekčního roztoku	Intravenózní podání Intraarteriální podání Intrapleurální podání Intraperitoneální podání Místní/ Intratumorózní injekce	

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU BLEOMYCIN PHARMACHEMIE A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Bleomycin patří mezi cytostatická antibiotika: jde o směs strukturálně podobných, alkalických, ve vodě rozpustných, glykopeptidových antibiotik s cytostatickým účinkem. Účinek bleomycinu spočívá v jeho vmezeření do jednovláknové a dvouvláknové DNA, jež způsobí zlomy jednotlivého nebo dvojitého vlákna, které inhibují buněčné dělení, růst a syntézu DNA. V menší míře ovlivňuje bleomycin také syntézu RNA a proteinů. Bleomycin se téměř vždy podává v kombinaci s dalšími cytostatickými léčivými přípravky a/nebo radioterapií. V Nizozemsku je bleomycin v současnosti schválen pro následující indikace:

- *dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku (SCCHN),*
- *dlaždicobuněčný karcinom vnějších genitálií: karcinom penisu, karcinom děložního hrdla,*
- *Hodginův lymfom, non-hodgkinské lymfomy a jiné maligní lymfomy,*
- *karcinom varlete,*
- *intrapleurální terapie maligního pleurálního výpotku.*

Dne 18. listopadu 1997 byla předložena žádost pro přípravek Bleomycin Pharmachemie jako žádost pro generický přípravek, která vycházela z registrace, jež byla schválena pro referenční přípravek v Nizozemsku. Dotčený členský stát, Německo, vyjádřil obavy týkající se navrhovaných indikací. Protože posouzení poměru přínosů a rizik pro tyto indikace bylo pro původní přípravek nepříznivé a protože tyto indikace byly ze schválených indikací pro všechny přípravky s obsahem bleomycinu v Německu následně odstraněny, byly tyto indikace posuzovány jako nové indikace a namítající členský stát byl toho názoru, že předložené údaje nebyly dostačující ke schválení registrace pro navržené nové indikace. Přestože si žadatel přál odstranit ty indikace, proti kterým byla vznesena námitka dotčeným členských státem, referenční členský stát a ostatní dotčené členské státy se vyjádřily ve prospěch zachování těchto indikací. Protože nemohlo být dosaženo shody, koordinační skupina pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup (humánní léčivé přípravky) postoupila záležitost výboru CHMP. Výbor CHMP posoudil dostupné údaje, aby mohl stanovit, zda je možné tyto dvě indikace podpořit.

Výbor CHMP konstatoval, že bleomycin se klinicky používá již od 60. let, což vysvětluje, že neexistuje výzkumný klinický program. Většina uváděných údajů popisuje bleomycin jako součást chemoterapie skládající se z více léčiv včetně cisplatiny. Individuální přínos bleomycinu tudíž nemůže být jednoznačně stanoven. Mnoho studií a publikací nicméně jasně ukazuje účinnost bleomycinu.

Co se týká indikace u nádorového onemocnění hlavy a krku, je výbor CHMP názoru, že ačkoliv má bleomycin zřejmé nevýhody v souvislosti s jeho toxicitou (pulmonitida, plicní fibróza, stomatitida a kožní změny), má v (neoadjuvantní) léčbě této choroby stále svou roli. K dokumentaci, která již byla poskytnuta během decentralizovaného postupu a která podporuje mírnou, ale jistou roli bleomycinu v léčbě SCCHN, bylo navíc poskytnuto množství zpráv, které podporují roli bleomycinu v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými přípravky a které prokazují jak míru uzdravení (RR) 34 % při léčbě druhé linie, tak i zlepšení lokálně-regionální kontroly a přežití u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním hlavy a krku při souběžné pooperační radioterapeutické a chemoterapeutické léčbě mitomycinem C a bleomycinem. Ačkoliv bleomycin v současnosti není považován za základní součást systémové léčby SCCHN první linie, stále představuje léčebnou možnost (souběžné) chemoterapie nebo v kombinaci s RT, a nelze jej tudíž pro tuto indikaci považovat za zastaralý. Výbor CHMP proto tuto indikaci považuje za přijatelnou.

Co se týká indikace při epidermoidním karcinomu vnějších genitálií, výbor CHMP konstatoval, že bleomycin je v současné době používán u nádorů děložního čípku, a bylo odsouhlaseno, že ačkoliv klinická účinnost v této indikaci je malá, stejně jako u nádorů penisu, několik aktuálních studií ukázalo význam bleomycinu v těchto indikacích. V poslední době bylo prokázáno, že kombinace bleomycinu, vindesinu, mitomycinu C a cisplatiny u pacientek s rekurentním a/nebo metastatickým karcinomem děložního čípku z dlaždicových buněk byla prospěšná s ohledem na přežití, a studie fáze II ukázala, že bleomycin je součástí

klinicky významného alternativního léčebného schématu pro cisplatinu u pacientek s rekurentním nádorovým onemocněním děložního čípku. Přestože míra reakce na léčbu je obecně vyšší u schémat, která obsahují bleomycin, připouští se samozřejmě také jeho přidaná toxicita. Navíc se také uznává, že je obtížné posoudit účinnost samotného bleomycinu, když je výsledků dosaženo pomocí kombinované léčby. Celková příznivá účinnost schémat, která obsahují bleomycin, však tuto indikaci pro bleomycin podporuje.

Výbor CHMP dospěl k názoru, že ačkoliv bleomycin není jasnou součástí primární systémové léčby nádorů děložního čípku, zůstává užitečným cytostatickým léčivým přípravkem, který musí pro tuto indikaci zůstat pacientům dostupný. Totéž lze říci i o indikaci pro nádory penisu; tato indikace je podpořena zprávami, které u tohoto onemocnění naznačují mírnou účinnost bleomycinu. Proto výbor CHMP považuje bleomycin navzdory zjevné toxicitě a mírné účinnosti za cennou léčebnou možnost při systémové léčbě, je-li pro tyto indikace považován za nezbytný. Bleomycin má význam také v kombinované léčbě, přestože nelze podat důkaz o přínosu samotného bleomycinu.

Výbor CHMP také konstatoval, že bleomycin se stále používá a je také zmiňován v současných doporučených postupech léčby v Evropě a Severní Americe, jako v případě SCCHN: Praktické doporučené postupy v onkologii-v.2.2008 (HCCN, USA), lékopis CCO (Cancor Care Ontario) revidovaný v letech 2006/2007 a Doporučené postupy při nádorech penisu (březen 2004) Evropské urologické asociace.

Výbor CHMP tedy dospěl k názoru, že tato účinnost převažuje nad toxicitou přípravku a že poměr přínosů a rizik je příznivý. Výbor CHMP se tedy domnívá, že bleomycin je stále cenným chemoterapeutickým léčivým přípravkem, a přijal tedy všechny navrhované indikace pro Bleomycin Pharmachemie:

Bleomycin je určen k léčbě:

- *dlaždicobuněčného karcinomu (SCC) hlavy a krku, vnějších genitálií a děložního čípku,*
- *Hodgkinova lymfomu,*
- *středně a vysoce maligních non-hodgkinských lymfomů u dospělých,*
- *karcinomu varlat (seminomu a non-seminomů),*
- *k intrapleurální terapii maligního pleurálního výpotku.*

ZDŮVODNĚNÍ STANOVISKA

Vzhledem k tomu, že

- uznávaná účinnost bleomycinu převažuje nad pozorovanými riziky jeho toxicity,

- účinnost bleomycinu lze považovat za prokázanou v publikované literatuře a současných léčebných doporučených postupech v Evropě a Severní Americe,

- a s ohledem na současné léčebné užívání bleomycinu,

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku Bleomycin Pharmachemie a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I). Finální verze souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které byly vytvořeny v průběhu postupu koordinační skupiny, jsou uvedeny v příloze III.

PŘÍLOHA III

SOUHRN INFORMACÍ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Platný Souhrn informací o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou finální verze, k nimž se dospělo v rámci projednávání v Koordinační skupině.