

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

| <u>Estado Membro</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Requerente</u> | <u>Nome de Fantasia</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma Farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> | <u>Teor (concentração)</u> |
|----------------------|--|--|---|-----------------------|-------------------------------|---|----------------------------|
| Áustria | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleomycin „Pharmachemie“ 15000 I.E. - Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleurar Injecção local | 15 U (USP)/ frasco |
| Bélgica | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | BLEOMYCINE TEVA 15U poeder voor oplossing voor injectie | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleurar Via intraperitoneal Via Local/Intratatumoral | 15 U (USP)/ frasco |
| Bulgária | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleomycine Teva 15U, прах за инжекционен разтвор | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleurar Via intraperitoneal Via Local/Intratatumoral | 15 U (USP)/ frasco |
| República Checa | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleomycin-Teva 15U, prášek pro přípravu injekčního roztoku | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleurar Via intraperitoneal Via Local/Intratatumoral | 15 U (USP)/ frasco |
| Dinamarca | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 | Bleomycin “Teva” | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa | 15 U (USP)/ frasco |

| <u>Estado Membro</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Requerente</u> | <u>Nome de Fantasia</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma Farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> | <u>Teor (concentração)</u> |
|----------------------|--|--|---|-----------------------|-------------------------------|---|----------------------------|
| | | 2003 RN Haarlem, Países Baixos | | | | Via intra-arterial Via intrapleural Via intraperitoneal Via Local/Intratatumoral | |
| Estónia | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleomycin Teva | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleural Via intraperitoneal Via Local/Intratatumoral | 15 U (USP)/ frasco |
| França | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleomycine TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleural Via intraperitoneal Via Local/Intratatumoral | 15 U (USP)/ frasco |
| Alemanha | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleo-TEVA 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via intravenosa Via intrapleural | 15 U (USP)/ frasco |
| Itália | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleomicina TEVA, 15 U polvere per soluzione iniettabile | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleural Via intraperitoneal Via Local/Intratatumoral | 15 U (USP)/ frasco |

| <u>Estado Membro</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Requerente</u> | <u>Nome de Fantasia</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma Farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> | <u>Teor (concentração)</u> |
|----------------------|--|--|--|-----------------------|-------------------------------|---|----------------------------|
| Letónia | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleomycin Teva | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleurar Via intraperitoneal Via Local/Intratatumoral | 15 U (USP)/ frasco |
| Lituânia | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleomycin Teva | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleurar Via intraperitoneal Via Local/Intratatumoral | 15 U (USP)/ frasco |
| Luxemburgo | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | BLEOMYCINE TEVA 15U poudre pour solution injectable | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleurar Via Local/Intratatumoral | 15 U (USP)/ frasco |
| Países Baixos | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleomycine 15 U (USP), poeder voor oplossing voor injectie | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleurar Via intraperitoneal Via Local/Intratatumoral | 15 U (USP)/ frasco |
| Noruega | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 | Bleomycin Teva, Pulver og væske til injeksjonsvæske, | 15 U (USP)/frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa | 15 U (USP)/frasco |

| <u>Estado Membro</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Requerente</u> | <u>Nome de Fantasia</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma Farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> | <u>Teor (concentração)</u> |
|-------------------------|--|--|---|-----------------------|-------------------------------|---|----------------------------|
| | | 2003 RN Haarlem, Países Baixos | opløsning | | | Via intra-arterial Via intrapleurar Via intraperitoneal Via Local/Intratumorar | |
| Polónia | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleomycin Teva | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleurar Via intraperitoneal Via Local/Intratumorar | 15 U (USP)/frasco |
| Portugal | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleomicina Teva | 15 U (USP)/frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleurar Via intraperitoneal Via Local/Intratumorar | 15 U (USP)/frasco |
| República da Eslováquia | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleomycin-Teva prášok na injekčný roztok | 15 U (USP)/frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleurar Via intraperitoneal Via Local/Intratumorar | 15 U (USP)/ frasco |
| Eslovénia | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleomicin Teva 15 U (USP), prašek za raztopino za injiciranje | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleurar | 15 U (USP)/ frasco |

| <u>Estado Membro</u> | <u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u> | <u>Requerente</u> | <u>Nome de Fantasia</u> | <u>Dosagem</u> | <u>Forma Farmacêutica</u> | <u>Via de Administração</u> | <u>Teor (concentração)</u> |
|----------------------|--|--|--|-----------------------|-------------------------------|---|----------------------------|
| | | | | | | Via intraperitoneal Via Local/Intratumoral | |
| Espanha | | Pharmachemie B.V. Swensweg 5 P.O. Box 552 2003 RN Haarlem, Países Baixos | Bleomicina Teva 15 UI polvo para solución inyectable EFG | 15 U (USP)/ frasco | Pó para solução injectável | Via intramuscular Via subcutânea Via intravenosa Via intra-arterial Via intrapleural Via intraperitoneal Via Local/Intratumoral | 15 U (USP)/ frasco |

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE BLEOMYCIN PHARMACHEMIE E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VIDE ANEXO I)

A bleomicina é um antibiótico citostático: é uma mistura de antibióticos glicopeptídicos alcalinos, solúveis em água e estruturalmente relacionados, com um efeito citostático. O efeito da bleomicina assenta na intercalação de cadeias únicas e duplas de ADN, provocando rupturas de cadeias únicas e duplas, o que inibe a divisão das células, o respectivo crescimento e a síntese do ADN. A bleomicina afecta igualmente, em menor grau, o ARN e a síntese das proteínas. A administração da bleomicina é quase sempre feita em combinação com outros medicamentos citostáticos e/ou com radioterapia. Nos Países Baixos, a bleomicina está actualmente aprovada para as seguintes indicações:

- *Carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço (SCCHN)*
- *Carcinoma de células escamosas dos órgãos genitais externos: carcinoma do pénis, carcinoma do colo do útero.*
- *Linfoma (não-)Hodgkin e outros linfomas malignos*
- *Carcinoma do testículo*
- *Terapêutica intrapleural do derrame pleural maligno.*

O pedido relativo ao Bleomycin Pharmachemie foi apresentado como um pedido genérico, baseado na autorização de introdução no mercado concedida ao produto de referência nos Países Baixos em 18 de Novembro de 1997. Foram manifestadas preocupações quanto às indicações propostas por um Estado-Membro discordante, a Alemanha. Devido ao facto de a avaliação de benefício/risco referente a estas indicações ter sido negativa para o medicamento originador e de as indicações terem sido consequentemente eliminadas das indicações autorizadas para todos os medicamentos com bleomicina na Alemanha, as referidas indicações foram consideradas novas indicações e o Estado-Membro discordante considerou que os dados apresentados eram insuficientes para conceder uma autorização de introdução no mercado para as novas indicações propostas. Apesar de o requerente estar disposto a remover as indicações recusadas pelo EMI discordante, o EMR e os outros EMI que apresentaram um parecer positivo defenderam a manutenção dessas indicações. Dada a impossibilidade de chegar a um consenso, o CMD(h) remeteu o procedimento para o CHMP. O CHMP avaliou os dados disponíveis no sentido de determinar se as duas indicações poderiam ser suportadas.

O CHMP referiu que a bleomicina é utilizada clinicamente desde a década de 1960, o que explica a falta de um programa de desenvolvimento clínico. A maioria dos dados apresentados descreve a bleomicina como um componente da poliquimioterapia, que inclui a cisplatina, pelo que não é possível determinar de forma inequívoca a contribuição individual da bleomicina. Contudo, vários estudos e publicações indicam claramente que a bleomicina demonstra ser eficaz.

No que respeita à indicação de cancro da cabeça e do pescoço, o CHMP considera que, apesar de a bleomicina apresentar desvantagens óbvias devido à sua toxicidade (pneumonite, fibrose pulmonar, estomatite e alterações dérmicas), a bleomicina continua a ter uma função no tratamento (neoadjuvante) da doença. Além da documentação fornecida durante o procedimento descentralizado, que fundamenta a função modesta, mas efectiva da bleomicina no tratamento do SCCHN, alguns relatórios recentes suportam a função da bleomicina em associação com outras fracções quimioterapêuticas, identificando um índice de recuperação (RR) de 34% no tratamento de segunda linha e a melhoria do controlo local/regional e da sobrevivência em doentes com CCP avançado através de um tratamento concomitante, pós-operatório, com rádio e quimioterapia, que inclui mitomicina C e bleomicina. Apesar de a bleomicina actualmente não ser considerada um componente essencial no tratamento sistémico de primeira linha do SCCHN, continua a ser uma opção de tratamento na quimioterapia (concomitante) ou em associação com RT, pelo que não é considerada obsoleta para esta indicação. O CHMP considera, assim, a indicação aceitável.

No que respeita à indicação no carcinoma epidermóide dos órgãos genitais externos, o CHMP fez notar que a bleomicina continua a ser utilizada no cancro do colo do útero, tendo sido acordado que, apesar de a eficácia clínica ser modesta nesta indicação e em casos de cancro do pénis, vários estudos recentes ilustraram a importância da bleomicina nestas indicações. A combinação de bleomicina, vindesina, mitomicina C e cisplatina em doentes com carcinoma de células escamosas do colo do útero recorrente e/ou metastático demonstrou recentemente ser vantajosa em termos de sobrevivência. Um estudo de fase II demonstrou ainda que a bleomicina é parte integrante de um regime de tratamento alternativo clinicamente relevante para a cisplatina, em doentes com cancro do colo do útero recorrente. Apesar de os índices de resposta serem, em geral, superiores em regimes que contêm bleomicina, a toxicidade adicional é logo perceptível. Além disso, é reconhecida a dificuldade em avaliar, isoladamente, a eficácia da bleomicina quando os resultados são obtidos em regimes de combinação. No entanto, a eficácia geral favorável dos regimes que contêm bleomicina suporta a indicação da bleomicina.

O CHMP considerou que, apesar da bleomicina não ser um componente de primeira linha óbvio para o tratamento sistémico do cancro do colo do útero, a bleomicina continua a ser um medicamento citostático útil que deverá continuar disponível para doentes com esta indicação. O mesmo se aplica à indicação relativa ao cancro do pénis. Esta indicação é suportada por relatórios que sugerem uma eficácia modesta nesta doença. Por conseguinte, apesar da clara toxicidade e da modesta eficácia, o CHMP considerou que a bleomicina é uma opção importante no tratamento sistémico, se for realmente necessária para estas indicações. A bleomicina também demonstra ser importante na terapêutica de combinação, apesar da impossibilidade de se avaliar a sua contribuição individual.

O CHMP referiu igualmente que a bleomicina ainda é utilizada e mencionada nas actuais orientações para o tratamento na Europa e na América do Norte, por exemplo, do SCCHN: Practice Guidelines in Oncology-v.2.2008 (HCCN, USA), CCO (Cancer Care Ontario) Formulary, revisto em 2006/2007 e Guidelines on penile cancer (Março de 2004) da Associação Europeia de Urologia.

A título de conclusão, o CHMP considerou que a eficácia se sobrepõe à toxicidade do medicamento e que o perfil benefício/risco é positivo. Por conseguinte, o CHMP é de opinião que a bleomicina continua a ser um medicamento quimioterapêutico importante e adoptou a totalidade das indicações propostas para o Bleomycin Pharmachemie:

A bleomicina destina-se ao tratamento de:

- *Carcinoma de células escamosas (SCC) da cabeça e do pescoço, dos órgãos genitais externos e do colo do útero.*
- *Linfoma de Hodgkin.*
- *Linfoma não-Hodgkin de malignidade intermédia ou elevada em adultos.*
- *Carcinoma do testículo (seminoma e não-seminoma).*
- *Terapêutica intrapleural do derrame pleural maligno.*

FUNDAMENTOS DO PARECER

Considerando que:

- os riscos de toxicidade observados são inferiores à eficácia comprovada da bleomicina,
- a eficácia da bleomicina pode ser considerada como demonstrada na literatura publicada e nas orientações actuais de tratamento na Europa e na América do Norte,
- e tendo em conta a utilização terapêutica actual da bleomicina,

o CHMP recomendou a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado, para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo permaneçam tal como nas versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III, relativamente ao Bleomycin Pharmachemie e denominações associadas (*vide* Anexo I).

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO
INFORMATIVO**

O Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo válidos são as versões finais obtidas durante o procedimento do grupo de Coordenação.