



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

**CLASSIFICAZIONE AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 LEGGE 8 NOVEMBRE 2012 N. 189 DI
MEDICINALI PER USO UMANO - APPROVATI CON PROCEDURA CENTRALIZZATA**

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993 n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8 comma 10 lettera c);

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 17 novembre 2016, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D.lgs. n. 123/2011 dall'Ufficio Centrale del Bilancio presso il Ministero della Salute in data 18 novembre 2016, al n. 1347, con cui è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia italiana del Farmaco il Prof. Mario Melazzini;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 31 gennaio 2017, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D.lgs. n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 06 febbraio 2017, al n. 141, con cui il Prof. Mario Melazzini è stato confermato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 2, comma 160, del decreto-legge 3 ottobre 2006, n. 262, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2006, n. 286;

Visto il decreto legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012 n.189, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute" ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il Regolamento (CE) No 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del Regolamento (CEE) No. 1768/92, della Direttiva 2001/20/CE e del Regolamento (CE) No. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale delle Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della Direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del Regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 31 marzo 2017 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 febbraio al 28 febbraio 2017 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio Procedure Centralizzate, dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) di AIFA in data 10 - 12 aprile 2017;

Vista la lettera dell'Ufficio di Farmacovigilanza del 30.05.2017 (protocollo MGR/56016/P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale TRUXIMA (rituximab);

DETERMINA

Le confezioni dei seguenti medicinali per uso umano, di nuova autorizzazione, corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- TRUXIMA

descritte in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, sono collocate in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata Classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'AIC, prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo ex factory, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del D.L n. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'articolo 12, comma 5-ter, del D.L. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.


Roma, 7/6/2017


Il Direttore Generale
Mario Melazzini

Inserimento, in accordo all'articolo 12, comma 5 della Legge 189/2012, in apposita sezione (denominata Classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle Decisioni della Commissione Europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Farmaco di nuova registrazione

TRUXIMA

Codice ATC - Principio Attivo: L01XC02 - Rituximab

Titolare: CELLTRION HEALTHCARE HUNGARY KFT

Cod. Procedura EMEA/H/C/4112

GUUE 31/03/2017

- ▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

Truxima è indicato negli adulti per le seguenti indicazioni:

Linfoma non-Hodgkin (LNH)

Truxima è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia.

La terapia di mantenimento con Truxima è indicata per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare che rispondono a terapia di induzione.

Truxima in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare in III-IV stadio che sono chemioresistenti o sono in seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia.

Truxima è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisolone).

Leucemia linfatica cronica (LLC)

Truxima in associazione a chemioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC) precedentemente non trattata e recidiva/refrattaria. Sono disponibili solo dati limitati sull'efficacia e la sicurezza per pazienti precedentemente trattati con anticorpi monoclonali, incluso Truxima, o per pazienti refrattari a un trattamento precedente con Truxima più chemioterapia.

Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni.

Artrite reumatoide

Truxima in associazione a metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide

attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Truxima ha mostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X e di migliorare le funzioni fisiche, quando somministrato in associazione a metotrexato.

Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica

Truxima in associazione con glucocorticoidi è indicato per l'induzione della remissione nei pazienti adulti con granulomatosi con poliangite (di Wegener) (GPA) e poliangite microscopica (MPA) attiva di grado severo.

Modo di somministrazione

Truxima deve essere somministrato sotto lo stretto controllo di un operatore sanitario esperto e in un ambiente con immediata disponibilità di apparecchiature per la rianimazione (vedere paragrafo 4.4).

La premedicazione con un farmaco antipiretico ed un antistaminico, ad esempio paracetamolo e difenidramina, deve sempre essere assunta prima di ogni somministrazione di Truxima.

In pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin e leucemia linfatica cronica (LLC) la premedicazione con glucocorticoidi deve essere presa in considerazione se Truxima non è somministrato in associazione con chemioterapia contenente glucocorticoidi.

In pazienti affetti da artrite reumatoide la premedicazione con 100 mg di metilprednisolone per via endovenosa deve essere completata 30 minuti prima dell'infusione di Truxima, al fine di ridurre l'incidenza e la gravità delle reazioni correlate all'infusione (IRR).

In pazienti affetti da granulomatosi con poliangite (di Wegener) o poliangite microscopica è raccomandata la somministrazione di metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 1.000 mg/die da 1 a 3 giorni prima della prima infusione di Truxima (l'ultima dose di metilprednisolone può essere somministrata nello stesso giorno della prima infusione di Truxima). Questa deve essere seguita da prednisone per via orale alla dose di 1 mg/kg/die (non si devono superare gli 80 mg/die e la riduzione a scalare della dose deve avvenire quanto più rapidamente possibile secondo la condizione clinica) durante e dopo il trattamento con Truxima.

La soluzione di Truxima preparata deve essere somministrata per infusione endovenosa tramite deflussore dedicato. Non deve essere somministrata come push o bolus endovenoso.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per l'insorgenza della sindrome da rilascio di citochine (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti che sviluppano reazioni gravi, soprattutto grave dispnea, broncospasmo o ipossia, deve essere immediatamente interrotta l'infusione. I pazienti con linfoma non-Hodgkin devono poi essere valutati per la presenza di sindrome

da lisi tumorale tramite l'effettuazione di idonei esami di laboratorio e per la presenza di infiltrazione polmonare tramite radiografia del torace. In tutti i pazienti, l'infusione non deve essere ripresa fino alla completa risoluzione di tutti i sintomi e alla normalizzazione dei valori di laboratorio e della radiografia del torace. Soltanto a questo punto l'infusione può essere ripresa a una velocità iniziale ridotta della metà rispetto a quella precedentemente adottata. Qualora dovessero di nuovo verificarsi le stesse gravi reazioni avverse, la decisione di interrompere il trattamento deve essere attentamente considerata caso per caso.

Le reazioni correlate all'infusione (infusion-related reactions, IRR) lievi o moderate (vedere paragrafo 4.8) generalmente rispondono alla riduzione della velocità di infusione. Quando i sintomi migliorano, la velocità di infusione può essere aumentata.

Prima infusione

La velocità di infusione iniziale raccomandata è 50 mg/h; dopo i primi 30 minuti, può essere aumentata con incrementi di 50 mg/h ogni 30 minuti, fino a un massimo di 400 mg/h.

Successive infusioni

Per tutte le indicazioni

Le successive dosi di Truxima possono essere somministrate con una velocità iniziale di 100 mg/h e aumentate di 100 mg/h ad intervalli di 30 minuti, fino a un massimo di 400 mg/h.

Solo per l'artrite reumatoide

Schema alternativo per la somministrazione più rapida delle infusioni successive

Se con la prima o le successive infusioni somministrate alla dose di 1.000 mg di Truxima secondo lo schema infusionale standard i pazienti non hanno manifestato una reazione grave correlata all'infusione, la seconda infusione e quelle successive possono essere somministrate a una velocità maggiore, alla stessa concentrazione delle infusioni precedenti (4 mg/ml per un volume di 250 ml). Iniziare l'infusione a una velocità di 250 mg/h per i primi 30 minuti e in seguito di 600 mg/h per i successivi 90 minuti. Se l'infusione più rapida risulta ben tollerata, è possibile impiegare il medesimo schema infusionale per la somministrazione delle infusioni successive.

L'infusione più rapida non deve essere somministrata a pazienti affetti da malattie cardiovascolari clinicamente significative, aritmie comprese, o che in passato hanno manifestato gravi reazioni all'infusione di rituximab o di una qualsiasi terapia biologica precedente.

Confezioni autorizzate:

EU/1/16/1167/001 AIC:045266018/E In base 32: 1C5F32

500 MG - CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - FLACONCINO (VETRO) - 50 ML (10 MG/ML) - 1 FLACONCINO

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater,

paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Artrite reumatoide:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che a tutti i medici che possono prescrivere Truxima sia fornito quanto segue:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Informazioni per il medico

Informazioni per il paziente

Scheda di allerta per il paziente.

Le Informazioni per il medico su Truxima devono contenere i seguenti elementi chiave:

- La necessità di uno stretto controllo durante la somministrazione in un ambiente in cui le apparecchiature per la rianimazione siano immediatamente disponibili;
- La necessità di effettuare una valutazione, prima del trattamento con Truxima, per le infezioni, per l'immunosoppressione, per il trattamento attuale o precedente che agisce sul sistema immunitario e la storia recente di vaccinazione, o le vaccinazioni previste;
- La necessità di monitorare i pazienti per le infezioni, in particolare la PML, durante e dopo il trattamento con Truxima;
- Informazioni dettagliate sul rischio di PML, la necessità di una diagnosi tempestiva di PML e di misure appropriate per diagnosticare la PML;
- La necessità di informare i pazienti sul rischio di infezioni e PML, inclusi i sintomi di cui devono essere a conoscenza e la necessità di contattare immediatamente il medico se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi;
- La necessità di fornire ai pazienti la Scheda di allerta paziente ad ogni infusione.

Le Informazioni per il paziente su Truxima devono contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni dettagliate sul rischio di infezioni e PML;
- Informazioni sui segni e sintomi di infezioni, in particolare PML, e la necessità di contattare immediatamente il medico se si manifesta uno qualsiasi di questi segni e sintomi;
- L'importanza di condividere queste informazioni con il proprio partner o con chi si prende cura del paziente;
- Informazioni sulla Scheda di allerta paziente.

La Scheda di allerta paziente per Truxima il cui uso è associato alle indicazioni non-oncologiche deve contenere i seguenti elementi chiave:

- La necessità di portare con sé la Scheda in ogni momento e di mostrarla a tutti gli operatori sanitari che trattano la patologia;

L'avvertenza al rischio di infezioni e PML, inclusi i sintomi;

La necessità per i pazienti di contattare l'operatore sanitario se si manifestano sintomi.

Indicazioni oncologiche

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che a tutti i medici che possono prescrivere Truxima sia fornito quanto segue:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Informazioni per il medico

Le Informazioni per il medico su Truxima devono contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni sull'opportunità di somministrare il prodotto esclusivamente e.v. per evitare errori dovuti alla via di somministrazione.

Le informazioni destinate al medico e al paziente devono essere concordate con le Autorità nazionali competenti prima della distribuzione e la Scheda di allerta paziente va inclusa nel confezionamento interno.

Regime di prescrizione : Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP).