



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'Agencia 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'Agencia 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 8 novembre 2011, registrato all'Ufficio Centrale del Bilancio al Registro "Visti Semplici", Foglio n. 1282 del 14 novembre 2011, con cui è stato nominato Direttore Generale dell'Agencia Italiana del Farmaco il Prof. Luca Pani, con decorrenza 16 novembre 2011;

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 2001, 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 27 maggio 2016 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 aprile al 30 aprile 2016 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio Assessment Europeo, dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) di AIFA in data 4 - 6 maggio 2016;

Vista la lettera dell'Ufficio di Farmacovigilanza del 28.07.2016 (protocollo FV/78767/P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale.

DETERMINA

Le nuove confezioni del seguente medicinale per uso umano, di nuova autorizzazione, corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- EXJADE

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 - Ufficio attività di HTA nel settore farmaceutico - 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, 16/9/2016

Il Direttore Generale
(Luca Pani)



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.

Nuove Confezioni

EXJADE

Codice ATC - Principio Attivo: V03AC03 - Deferasirox

Titolare: NOVARTIS EUROPHARM LTD

GUUE 27/05/2016

Indicazioni terapeutiche

EXJADE è indicato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (≥ 7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati) in pazienti con beta talassemia major di età pari e superiore a 6 anni.

EXJADE è indicato anche per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata nei seguenti gruppi di pazienti:

- in pazienti con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (≥ 7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati) di età compresa tra 2 e 5 anni,
- in pazienti con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni non frequenti (< 7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati) di età pari e superiore a 2 anni,
- in pazienti con altre anemie di età pari e superiore a 2 anni.

EXJADE è indicato anche per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro che richiede terapia chelante quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata in pazienti con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti di età pari e superiore a 10 anni.

Modo di somministrazione

Il trattamento con EXJADE deve essere iniziato e mantenuto da medici esperti nel trattamento del sovraccarico cronico di ferro.

Per uso orale.

Le compresse rivestite con film devono essere degluite intere con un po' di acqua. Per i pazienti che non riescono a ingerire le compresse intere, le compresse rivestite con film possono essere frantumate e somministrate spargendo la dose completa su cibo morbido, ad esempio yogurt o passata di mela (purea di mela). La dose deve essere consumata immediatamente e completamente, e non conservata per un utilizzo futuro. Le compresse rivestite con film devono essere assunte una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora, e possono essere assunte a stomaco vuoto o con un pasto leggero (vedere paragrafi 4.5e 5.2).

Confezioni autorizzate:

- EU/1/06/356/011** **AIC: 037421118 /E** **In base 32:** 13Q01Y
90 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 30 COMPRESSE
- EU/1/06/356/012** **AIC: 037421120 /E** **In base 32:** 13Q020
90 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 90 COMPRESSE
- EU/1/06/356/013** **AIC: 037421132 /E** **In base 32:** 13Q02D
90 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 300 (10 X 30) COMPRESSE (CONFEZIONE MULTIPLA)
- EU/1/06/356/014** **AIC: 037421144 /E** **In base 32:** 13Q02S
180 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 30 COMPRESSE
- EU/1/06/356/015** **AIC: 037421157 /E** **In base 32:** 13Q035
180 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 90 COMPRESSE
- EU/1/06/356/016** **AIC: 037421169 /E** **In base 32:** 13Q03K
180 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 300 (10 X 30) COMPRESSE (CONFEZIONE MULTIPLA)
- EU/1/06/356/017** **AIC: 037421171 /E** **In base 32:** 13Q03M
360 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 30 COMPRESSE
- EU/1/06/356/018** **AIC: 037421183 /E** **In base 32:** 13Q03Z
360 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 90 COMPRESSE
- EU/1/06/356/019** **AIC: 037421195 /E** **In base 32:** 13Q04C
360 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 300 (10 X 30) COMPRESSE (CONFEZIONE MULTIPLA)

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

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

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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 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**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve informare l'Agenzia europea dei medicinali ed il CHMP in merito ai risultati del programma di sorveglianza in ogni Stato Membro.

Come previsto dai requisiti di legge, le seguenti reazioni avverse gravi devono essere segnalate in modo rapido all'autorità competente appropriata così come riassunte nei rapporti di cui sopra:

- o Aumento degli enzimi epatici >10xULN
- o Innalzamento grave della creatinina
- o Risultati delle biopsie renali, se disponibili
- o Cataratte
- o Perdita dei capelli
- o Calcoli biliari

Prima del lancio di EXJADE in ogni Stato membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educativo, incluse le comunicazioni ai media, le modalità di distribuzione, e ogni altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di informare gli operatori sanitari e i pazienti al fine di minimizzare i rischi di:

- Il mancato rispetto della posologia e del monitoraggio biologico
- Gli errori terapeutici dovuti al passaggio tra le formulazioni (compresse dispersibili e compresse rivestite con film).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, al lancio, in ogni Stato membro dove EXJADE è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti che sono potenziali prescrittori, dispensatori e utilizzatori di EXJADE siano dotati del seguente pacchetto educativo per entrambe le formulazioni e su tutte le indicazioni:

- Materiale educativo per il medico
- Pacchetto informativo per il paziente

Dopo il lancio devono essere effettuate ulteriori distribuzioni periodiche, in particolare dopo modifiche sostanziali delle informazioni di sicurezza del prodotto che giustifichino aggiornamenti del materiale educativo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve utilizzare confezionamenti, blister e compresse diversi per entrambe le formulazioni (compresse dispersibili e compresse rivestite con film).

Il materiale educativo per il medico deve comprendere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La guida per gli operatori sanitari

La Guida per gli operatori sanitari deve comprendere i seguenti elementi chiave:

- Descrizione delle formulazioni disponibili di deferasirox
 - o Diverso regime posologico
 - o Diverse condizioni di somministrazione

- o Tabella di conversione delle dosi quando si cambia da una formulazione all'altra
- Le dosi raccomandate e le regole per l'inizio del trattamento
- La necessità di monitorare la ferritina sierica mensilmente
- Che in alcuni pazienti deferasirox causa aumenti della creatinina sierica
 - o La necessità di monitorare la creatinina sierica
- Due volte prima di iniziare il trattamento
- Ogni settimana durante il primo mese dopo l'inizio del trattamento e dopo la modifica della terapia
- Successivamente una volta al mese
 - o La necessità di ridurre di 10 mg/kg la dose se l'aumento della creatinina sierica:
- Adulti: >33% al di sopra del basale e clearance della creatinina < del limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN) (90 ml/min)
- Pazienti pediatrici: sia > del limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN) sia la clearance della creatinina scende <LLN in due visite consecutive.
- o La necessità di interrompere il trattamento dopo una riduzione della dose se l'aumento della creatinina sierica:
 - Adulti e pazienti pediatrici: rimane >33% al di sopra del basale o la clearance della creatinina <LLN (90 ml/min)
 - o La necessità di considerare una biopsia renale:
 - Quando la creatinina sierica è elevata e se sono state notate altre anomalie (come proteinuria, evidenze della Sindrome di Fanconi).
 - L'importanza di misurare la clearance della creatinina
 - Breve panoramica dei metodi utilizzati per la misurazione della clearance della creatinina
 - Che un aumento delle transaminasi sieriche può insorgere in pazienti trattati con EXJADE
 - o La necessità di esami per la funzione epatica prima della prescrizione, quindi mensilmente o più frequentemente, se indicato clinicamente
 - o Non prescrivere a pazienti con grave malattia epatica preesistente
 - o La necessità di interrompere il trattamento se si è osservato un aumento persistente e progressive degli enzimi epatici.
 - La necessità di esami uditivi ed oftalmici ogni anno
 - La necessità di una tabella di riferimento che evidenzia i valori della creatinina sierica, della clearance della creatinina, della proteinuria, degli enzimi epatici, della ferritina prima dell'inizio del trattamento, come:

Prima dell'inizio del trattamento	
Creatinina sierica Giorno - X	Valore 1
Creatinina sierica Giorno - Y	Valore 2

X e Y sono i giorni (da determinare) di quando devono essere effettuate le determinazioni prima dell'inizio della terapia.

- Raccomandazioni per il trattamento delle sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti (NTDT):
 - o Informazione che un solo ciclo di trattamento è proposto per i pazienti con NTDT
 - o Le dosi raccomandate e le regole per iniziare il trattamento
 - o Le regole per l'interruzione del trattamento quando sono stati raggiunti gli obiettivi di concentrazione del ferro epatico e della ferritina sierica
 - o Un'avvertenza per minimizzare il rischio di un eccesso di chelazione
 - o Un'avvertenza sulla necessità di un controllo più rigoroso della concentrazione del ferro epatico e della ferritina sierica nella popolazione pediatrica

o Un'avvertenza sulle conseguenze di sicurezza attualmente non note di un trattamento a lungo termine nella popolazione pediatrica

Prima del lancio di deferasirox compresse rivestite con film, gli operatori sanitari riceveranno lettere di notifica introduttiva come segue:

- Farmacisti – una lettera dettagliata che spieghi il passaggio tra le due formulazioni
- Medici prescrittori - una lettera che accompagni i seguenti fascicoli:

o Una guida per i medici prescrittori che informi sul passaggio tra le due formulazioni al fine di affrontare l'importante potenziale rischio di errore terapeutico per deferasirox

o Una guida per il paziente che informi sulla possibilità della co-esistenza di due formulazioni nel mercato europeo, e le differenze relative alla loro somministrazione, al fine di affrontare l'importante potenziale rischio di errore terapeutico per deferasirox

Inoltre, i medici prescrittori e i farmacisti saranno informati tramite una lettera specifica riguardante i tempi per la rimozione di EXJADE compresse dispersibili dal mercato europeo.

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- Il foglio illustrativo per il paziente
- La guida per il paziente

Il guida per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

o Informazione sulla necessità di effettuare controlli regolari, e quando devono essere effettuati, della creatinina sierica, clearance della creatinina, della proteinuria, degli enzimi epatici, della ferritina

o Informazione che nel caso intervengano anomalie renali significative potrebbe essere considerata la biopsia renale

o Disponibilità di diverse formulazioni orali e le principali differenze associate a queste formulazioni (come diverso regime posologico, diverse condizioni di somministrazione in particolare con il cibo)

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati di uno studio di sicurezza di fase II per indagare i benefici della nuova formulazione di deferasirox (compresse rivestite con film) rispetto alle compresse dispersibili approvate per il commercio	Settembre 2016 (rapporto finale dello studio)
Studio di sicurezza non interventistico post-autorizzazione (PASS): Al fine di valutare l'esposizione a lungo termine e la sicurezza di deferasirox compresse dispersibili e compresse rivestite con film, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve eseguire uno studio osservazionale di coorte in pazienti pediatrici con talassemia non trasfusione-dipendente di età superiore a 10 anni in cui la deferoxamina è controindicata o inadeguata, condotto secondo un protocollo concordato con il CHMP. Il rapporto finale dello studio clinico deve essere presentato entro	Giugno 2021

Studio interventistico di sicurezza post-autorizzazione (PASS): Al fine di valutare la sicurezza di deferasirox compresse rivestite con film nella popolazione pediatrica (specialmente quando le compresse vengono frantumate), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve eseguire e presentare i risultati di uno studio di sicurezza condotto secondo un protocollo concordato. Il rapporto finale dello studio clinico deve essere presentato entro	Giugno 2021
--	-------------

Regime di prescrizione: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – ematologo (RNRL).

EU/1/06/356/011 AIC: 037421118 /E In base 32: 13Q01Y
90 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 30 COMPRESSE

EU/1/06/356/012 AIC: 037421120 /E In base 32: 13Q020
90 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 90 COMPRESSE

EU/1/06/356/014 AIC: 037421144 /E In base 32: 13Q02S
180 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 30 COMPRESSE

EU/1/06/356/015 AIC: 037421157 /E In base 32: 13Q035
180 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 90 COMPRESSE

EU/1/06/356/017 AIC: 037421171 /E In base 32: 13Q03M
360 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 30 COMPRESSE

EU/1/06/356/018 AIC: 037421183 /E In base 32: 13Q03Z
360 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 90 COMPRESSE

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

EU/1/06/356/013 AIC: 037421132 /E In base 32: 13Q02D
90 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 300 (10 X 30) COMPRESSE (CONFEZIONE MULTIPLA)

EU/1/06/356/016 AIC: 037421169 /E In base 32: 13Q03K
180 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 300 (10 X 30) COMPRESSE (CONFEZIONE MULTIPLA)

EU/1/06/356/019 AIC: 037421195 /E In base 32: 13Q04C
360 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTERS PVC/PVDC/ALLUMINIO - 300 (10 X 30) COMPRESSE (CONFEZIONE MULTIPLA)