



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 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'Agenzia 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 13-15 giugno 2016;

Vista la lettera dell'Ufficio di Farmacovigilanza del 30.09.2016 (protocollo FV/99752/P) con la quale è stato autorizzato l'aggiornamento del 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:

- REVOLADE

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, 7/10/2016


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

REVOLADE

Codice ATC - Principio Attivo:B02BX05 - Eltrombopag

Titolare: NOVARTIS EUROPHARM LTD

GUUE 27/05/2016

Indicazioni terapeutiche per le confezioni 010,011,012

Revolade è indicato in pazienti di età superiore ad 1 anno affetti da porpora trombocitopenica autoimmune (idiopatica) cronica (ITP) che sono refrattari ad altri trattamenti (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline) (vedere paragrafo 4.2 e 5.1).

Revolade è indicato in pazienti adulti affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C (*Hepatitis C virus*, HCV) per il trattamento della trombocitopenia, quando il grado di trombocitopenia è il principale fattore che impedisce l'inizio o limita la possibilità di mantenere la terapia ottimale basata sull'interferone (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Revolade è indicato in pazienti adulti affetti da anemia aplastica acquisita grave (SAA), refrattari a precedente terapia immunosoppressiva o fortemente pretrattati e non eleggibili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafo 5.1).

Indicazioni terapeutiche per la confezione 013

Revolade è indicato in pazienti di età superiore ad 1 anno affetti da porpora trombocitopenica autoimmune (idiopatica) cronica (ITP) che sono refrattari ad altri trattamenti (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline) (vedere paragrafo 4.2 e 5.1).

Revolade è indicato in pazienti pediatrici (da 1 anno di età in su) affetti da porpora trombocitopenica autoimmune (idiopatica) cronica (ITP) che hanno avuto un'insufficiente risposta ad altri trattamenti (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline).

Revolade è indicato in pazienti adulti affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C (*Hepatitis C virus*, HCV) per il trattamento della trombocitopenia, quando il grado di trombocitopenia è il principale fattore che impedisce l'inizio o limita la possibilità di mantenere la terapia ottimale basata sull'interferone (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Revolade è indicato in pazienti adulti affetti da anemia aplastica acquisita grave (SAA), refrattari a precedente terapia immunosoppressiva o fortemente pretrattati e non eleggibili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Il trattamento con eltrombopag deve essere iniziato e mantenuto sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento delle malattie ematologiche o nel trattamento dell'epatite cronica C e delle sue complicanze.

Uso orale.

Le compresse devono essere assunte almeno due ore prima o quattro ore dopo qualsiasi prodotto come antiacidi, prodotti caseari (o altri prodotti alimentari contenenti calcio), o supplementi minerali contenenti cationi polivalenti (ad esempio ferro, calcio, magnesio, alluminio, selenio e zinco) (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Confezioni autorizzate:

EU/1/10/612/010 **AIC: 039827100/E** **In base 32:** 15ZFNW
12,5 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PA/ALU/PVC/ALU) - 14 COMPRESSE

EU/1/10/612/011 **AIC: 039827112/E** **In base 32:** 15ZFP8
12,5 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PA/ALU/PVC/ALU) - 28 COMPRESSE

EU/1/10/612/012 **AIC: 039827124/E** **In base 32:** 15ZFPN
12,5 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PA/ALU/PVC/ALU) - 84 (3 X 28) COMPRESSE (CONFEZIONE MULTIPLA)

EU/1/10/612/013 **AIC: 039827136/E** **In base 32:** 15ZFQ0
25 MG - POLVERE PER SOSPENSIONE ORALE - USO ORALE - BUSTINA (PET/OPA/ALU/LDPE) -30 BUSTINE +1 FLACONE PERLA RICOSTITUZIONE + 1 SIRINGA ORALE + 1 TAPPO A VITE CON CAPACITÀ DI PORTA SIRINGA

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 quarter, 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 della segnalazione di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito 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 concorderà i dettagli di un programma educativo con l'Autorità Nazionale Competente e dovrà implementare tale programma

nazionalmente per assicurare che prima della prescrizione, tutti i medici siano forniti di un pacchetto di informazioni che contenga quanto segue:

- Materiale educativo
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e Foglio Illustrativo ed Etichette

Principali elementi che devono essere inclusi nel materiale educativo

Epatotossicità

- Istruire i pazienti relativamente al potenziale aumento degli enzimi epatici, all'importanza del monitoraggio mensile dei valori di laboratorio di ALT e AST, così come dei segni e dei sintomi associati a danno epatico (ad esempio ittero).
- Misurare ALT, AST e bilirubina sieriche prima di iniziare Revolade, ogni 2 settimane durante la fase di aggiustamento della dose e mensilmente dopo il raggiungimento di una dose stabile.
- Interrompere Revolade se i livelli di ALT aumentano (≥ 3 volte il limite normale superiore [ULN]) e sono:
 - progressivi, o
 - persistono per > 4 settimane, o
 - sono accompagnati da un aumento della bilirubina diretta, o
 - sono accompagnati da sintomi clinici di danno epatico o evidenze di scompenso epatico.
- Usare cautela quando si somministra eltrombopag a pazienti con malattia epatica. Utilizzare una dose iniziale di eltrombopag più bassa e effettuare un attento monitoraggio quando si somministra eltrombopag a pazienti con insufficienza epatica.

Eventi tromboembolici

Pazienti con porpora trombocitopenica autoimmune (idiopatica) cronica (ITP)

- Eltrombopag non deve essere utilizzato nei pazienti con insufficienza epatica (punteggio Child-Pugh ≥ 5) a meno che il beneficio atteso superi il rischio identificato di trombosi della vena porta. Se l'utilizzo di eltrombopag è ritenuto necessario, la dose iniziale deve essere di 25 mg una volta al giorno.
- Istruire i pazienti con ITP cronica e con fattori di rischio noti per eventi tromboembolici (ad esempio Fattore V di Leiden, deficit di ATIII, sindrome antifosfolipidica) relativamente ai potenziali eventi tromboembolici.
- Istruire i pazienti con malattia epatica cronica relativamente al rischio di eventi tromboembolici.
- Nei pazienti con malattia epatica cronica trattati con eltrombopag vi è stata una associazione tra eventi tromboembolici e conta piastrinica $\geq 200.000/\text{microlitro}$.
- Una riduzione della dose è raccomandata nei pazienti affetti da ITP con conta piastrinica tra $150.000-250.000/\text{microlitro}$.
- Revolade deve essere interrotto se la conta piastrinica aumenta a $> 250.000/\text{microlitro}$. Una volta che la conta piastrinica è $< 100.000/\text{microlitro}$, iniziare di nuovo la terapia ad una dose giornaliera ridotta.

Pazienti con infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV)

- I pazienti trombocitopenici con infezione cronica da HCV devono iniziare eltrombopag alla dose di 25 mg una volta al giorno.
- Educare i pazienti trombocitopenici con infezione cronica da HCV circa il rischio di eventi tromboembolici, in particolare l'aumentata incidenza di trombosi della vena porta e noti fattori di rischio di eventi tromboembolici (ad esempio, Fattore V di Leiden, deficienza di ATIII, sindrome antifosfolipidica).
- Nei pazienti trombocitopenici con infezione cronica da HCV non esiste alcuna relazione temporale specifica tra l'inizio del trattamento ed eventi tromboembolici. Gli eventi

tromboembolici erano più comuni nei pazienti di età > 60 anni e nei pazienti con albumina al di sotto di 35 g/l.

- Si raccomanda una riduzione della dose nei pazienti trombocitopenici con infezione cronica da HCV con conta piastrinica compresa tra 100.000-150.000/ μ l.
- Revolade deve essere interrotto se la conta piastrinica aumenta a > 150.000/ μ l. Una volta che la conta piastrinica è < 100.000/ μ l, riprendere la terapia alla dose ridotta giornaliera.

Posologia

- Istruire i pazienti sulla somministrazione appropriata di Revolade (ad esempio titolazione di Revolade, interazioni cibo-medicinale, raccomandazioni per il dosaggio in popolazioni speciali [ad esempio Est-Asiatici]).

Interazioni con il cibo

- Istruire i pazienti relativamente alle potenziali interazioni cibo-medicinale (come la chelazione con cationi polivalenti quali ferro, calcio, magnesio, alluminio, selenio e zinco). Antiacidi, prodotti caseari ed altri prodotti contenenti cationi polivalenti, come i supplementi minerali, devono essere somministrati almeno quattro ore prima o due ore dopo la somministrazione di Revolade, per evitare una significativa riduzione dell'assorbimento di Revolade dovuta alla chelazione.
- Assistere il paziente nello sviluppo di un piano per somministrare Revolade ogni giorno ad un'ora che sia compatibile con il programma giornaliero del singolo paziente.

Ricomparsa della trombocitopenia

- Istruire i pazienti relativamente al rischio potenziale di sanguinamenti dopo l'interruzione del trattamento (inclusa l'incidenza negli studi clinici e la probabilità di ricomparsa della trombocitopenia dopo la cessazione del trattamento).
- A seguito dell'interruzione di Revolade, la conta piastrinica ritorna ai livelli basali entro 2 settimane nella maggior parte dei pazienti, il che aumenta il rischio di sanguinamenti e in alcuni casi porta a sanguinamenti.
- Monitorare settimanalmente la conta piastrinica per 4 settimane dopo l'interruzione di Revolade.

Aumento delle fibre di reticolina nel midollo osseo

- Istruire i pazienti relativamente alla potenziale formazione di fibre di reticolina nel midollo osseo.
- Informazioni di base sulla reticolina nel midollo osseo (quali le percentuali di base di reticolina nel midollo osseo nei pazienti con ITP e l'incidenza osservata e il potenziale meccanismo d'azione del deposito di reticolina in risposta a Revolade).
- Prima di iniziare Revolade, esaminare attentamente lo striscio di sangue periferico per stabilire un livello di base delle anomalie morfologiche cellulari.
- A seguito della identificazione di una dose stabile di Revolade, effettuare mensilmente una conta ematica completa, con conta differenziale dei globuli bianchi.
- Se si osservano cellule immature o displastiche, esaminare lo striscio di sangue periferico per la presenza di nuove anomalie morfologiche o di un peggioramento delle stesse (ad esempio, globuli rossi a goccia (dacriociti) e nucleati, globuli bianchi immaturi) o citopenia.
- Se il paziente presenta nuove anomalie morfologiche o un peggioramento delle stesse o citopenia, interrompere il trattamento con Revolade e prendere in considerazione una biopsia midollare, comprensiva della valutazione per la fibrosi.

Emopatie neoplastiche maligne

- La diagnosi di ITP negli adulti e nei pazienti anziani deve essere confermata con l'esclusione di altre patologie che presentano trombocitopenia. Si deve prendere in considerazione di effettuare un ago aspirato e una biopsia durante il corso della malattia e del trattamento, particolarmente nei pazienti di età superiore a 60 anni con sintomi sistemici o segni anomali.

- Istruire i pazienti relativamente al rischio teorico di emopatie neoplastiche maligne con agonisti del recettore della trombopoietina.
- L'importanza di non usare Revolade al di fuori del contesto autorizzato, a meno che non sia nell'ambito di uno studio clinico.

Potenziale uso fuori indicazione

- Non è stato stabilito il rischio-beneficio del trattamento della trombocitopenia al di fuori delle indicazioni registrate.
- Non è stato stabilito il rischio-beneficio di Revolade nella ITP trombocitopenia pediatrica e SAA associate ad infezione cronica da HCV. Per popolazione pediatrica si intendono le persone di età compresa tra 0 e 18 anni.
- Conoscenza da parte dei prescrittori delle indicazioni autorizzate e delle avvertenze associate alle popolazioni dove non è indicato (ad esempio l'uso non è raccomandato nei bambini, nelle donne in gravidanza o durante l'allattamento, in altri usi fuori indicazione).

Scompenso epatico (uso con interferone)

- I pazienti con infezione cronica da HCV con cirrosi possono essere a rischio di scompenso epatico se ricevono una terapia con interferone alfa.
- Educare i pazienti trombocitopenici con infezione cronica da HCV che le segnalazioni di sicurezza suggestive di scompenso epatico sono state riportate più frequentemente in pazienti trattati con eltrombopag/interferone/ribavirina.
- I pazienti trombocitopenici con infezione cronica da HCV con bassa albumina (≤ 35 g/l) o punteggio Model for End-Stage LiverDisease (MELD) ≥ 10 al basale hanno presentato un rischio maggiore di scompenso epatico quando trattati con eltrombopag/interferone/ribavirina. I pazienti con questi segni devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di scompenso epatico.

Reazioni avverse fatali in pazienti trombocitopenici con infezione cronica da HCV

- I pazienti trombocitopenici con infezione cronica da HCV che ricevono una terapia antivirale in associazione con eltrombopag possono presentare un rischio maggiore di reazioni avverse fatali particolarmente quei pazienti con prognosi peggiore, ovvero:
 - o punteggio MELD ≥ 10 ,
 - o Albumina ≤ 35 g/l
- Educare i pazienti con la prognosi peggiore circa l'aumentato rischio di reazioni avverse fatali particolarmente scompenso epatico (insufficienza epatica, ascite, encefalopatia, emorragie delle varici), complicanze infettive ed ischemiche
- Il trattamento con eltrombopag deve essere interrotto se si presentano segni e sintomi suggestivi di eventi trombotici e scompenso epatico (vedere sopra eventi tromboembolici e scompenso epatico)

Regime di prescrizione: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – ematologo, infettivologo, pediatra (RRL).

EU/1/10/612/010 **AIC: 039827100/E** **In base 32:** 15ZFNW
12,5 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PA/ALU/PVC/ALU) - 14 COMPRESSE

EU/1/10/612/011 **AIC: 039827112/E** **In base 32:** 15ZFP8
12,5 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PA/ALU/PVC/ALU) - 28 COMPRESSE

EU/1/10/612/013 **AIC: 039827136/E** **In base 32:** 15ZFQ0
25 MG - POLVERE PER SOSPENSIONE ORALE - USO ORALE - BUSTINA (PET/OPA/ALU/LDPE) –30

BUSTINE+1 FLACONE PERLA RICOSTITUZIONE + 1 SIRINGA ORALE + 1 TAPPO A VITE CON CAPACITÀ DI PORTA SIRINGA

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

EU/1/10/612/012

AIC: 039827124/E

In base 32: 15ZFPN

12,5 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PA/ALU/PVC/ALU) - 84 (3 X 28)
COMPRESSE (CONFEZIONE MULTIPLA)