



*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 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'Agencia italiana del Farmaco il Prof. Mario Melazzini;

**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'Agencia 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 decisione di esecuzione della Commissione del 26.5. 2016 che accorda a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio l'autorizzazione ad immettere in commercio il medicinale per uso umano FLIXABI - Infliximab;

**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 11 - 13 luglio 2016;

**Vista** la lettera dell'Ufficio di Farmacovigilanza del 08.07.2016 (protocollo FV/71161/P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale FLIXABI;

**Visto** il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio HTA ed economia del farmaco, dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) di AIFA in data 12 - 14 settembre 2016;

**DETERMINA**

Nelle more della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea le confezioni del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, generici/equivalenti/biosimilari corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- FLIXABI

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 ed economia del farmaco - il prezzo ex factory, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

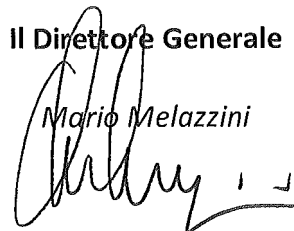
Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del D.L n. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro 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, 21 / 12 / 2016

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.

### **Biosimilare di nuova registrazione**

#### **FLIXABI**

**Codice ATC - Principio Attivo: L04AB02 - Infliximab**

**Titolare: SAMSUNG BIOEPIS UK LIMITED**

- ▼ 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**

##### Artrite reumatoide

Flixabi, in associazione con metotressato, è indicato per la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzione fisica in:

- pazienti adulti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD disease-modifying anti-rheumatic drugs), incluso il metotressato, sia stata inadeguata.
- pazienti adulti con malattia grave, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con metotressato o altri DMARD.

In questa popolazione di pazienti è stata dimostrata, mediante valutazione radiografica, una riduzione del tasso di progressione del danno articolare (vedere paragrafo 5.1).

##### Malattia di Crohn negli adulti

Flixabi è indicato per:

- il trattamento della malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie.
- il trattamento della malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva).

##### Malattia di Crohn nei bambini

Flixabi è indicato per il trattamento della malattia di Crohn in fase attiva grave nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni che non hanno risposto alla terapia convenzionale con un corticosteroide, un immunomodulatore e una primaria terapia nutrizionale o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni per le suddette terapie. Infliximab è stato studiato solo in associazione con la terapia immunosoppressiva convenzionale.

### Colite ulcerosa

Flixabi è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.

### Colite ulcerosa pediatrica

Flixabi è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado grave nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-MP o AZA, o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.

### Spondilite anchilosante

Flixabi è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.

### Artrite psoriasica

Flixabi è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con DMARD.

Flixabi deve essere somministrato:

- in associazione con metotressato
- o singolarmente in pazienti che risultano intolleranti al metotressato o per i quali esso sia controindicato.

Infliximab ha mostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica e di ridurre il tasso di progressione del danno alle articolazioni periferiche, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia (vedere paragrafo 5.1).

### Psoriasi

Flixabi è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a grave nei pazienti adulti che non hanno risposto o per i quali siano controindicati o che sono risultati intolleranti ad altri trattamenti sistemici inclusi la ciclosporina, il metotressato o psoralene più raggi ultravioletti A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

### **Modo di somministrazione**

Il trattamento con Flixabi deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, delle malattie infiammatorie intestinali, della spondilite anchilosante, dell'artrite psoriasica o della psoriasi. Flixabi deve essere somministrato per via endovenosa. Le infusioni di Flixabi devono essere somministrate da professionisti sanitari qualificati e istruiti nel riconoscere qualsiasi problematica correlata all'infusione. Ai pazienti trattati con Flixabi deve essere consegnato il foglio illustrativo e la Scheda di Allerta per il paziente.

Durante il trattamento con Flixabi, deve essere ottimizzato l'uso di altre terapie concomitanti quali ad esempio corticosteroidi ed immunosoppressori.

Flixabi deve essere somministrato per via endovenosa in un periodo di 2 ore. Tutti i pazienti trattati con Flixabi devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 1-2 ore dopo l'infusione per accertare reazioni acute correlate all'infusione. Deve essere tenuto a disposizione un equipaggiamento d'emergenza, quale adrenalina, antistaminici, corticosteroidi ed un respiratore artificiale. I pazienti possono essere pretrattati con, ad esempio, un antistaminico, idrocortisone e/o

paracetamolo e la velocità di infusione può essere rallentata per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione, specialmente se le reazioni correlate all'infusione si sono già verificate in precedenza (vedere paragrafo 4.4).

#### *Infusioni abbreviate nelle indicazioni dell'adulto*

In pazienti adulti accuratamente selezionati che hanno tollerato almeno 3 infusioni iniziali di Flixabi di 2 ore (fase d'induzione) e che stanno ricevendo la terapia di mantenimento, può essere presa in considerazione la somministrazione di infusioni successive, per un periodo di non meno di 1 ora. Se si verificasse una reazione all'infusione associata all'infusione abbreviata, una velocità d'infusione più lenta può essere considerata per le future infusioni, se il trattamento dovesse continuare. Infusioni abbreviate alle dosi > 6 mg/kg non sono state studiate (vedere paragrafo 4.8).

Per le istruzioni sulla preparazione e la somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

#### **Confezioni autorizzate:**

**EU/1/16/1106/001      AIC: 044892014/E      In base 32: 1BTZVG**  
100 MG - POLVERE PER CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO -  
FLACONCINO (VETRO) - 1 FLACONCINO

#### **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.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

#### **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 dei 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare con l'autorità nazionale competente in tale Stato membro il materiale

educazionale definitivo, costituito dalle informazioni fornite a tutti gli operatori sanitari destinati a prescrivere il medicinale.

Il materiale educativo per l'operatore sanitario deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Rischio di infezioni opportunistiche e tubercolosi (TB) nei pazienti trattati con Flixabi.
- Necessità di valutare il rischio di TB nei pazienti prima del trattamento con Flixabi.
- Rischio di reazioni di ipersensibilità acuta (tra cui shock anafilattico) e reazioni di ipersensibilità ritardata.
- Rischio di linfoma, melanoma, carcinoma a cellule di Merkel e altri tumori maligni.
- Rischio di infezione disseminata da BCG dopo vaccinazione con BCG di bambini fino a 6 mesi di età esposti a infliximab in utero.
- Dell'esistenza di una carta di allerta che deve essere fornita ai pazienti che usano Flixabi

I medici che prescrivono Flixabi per la malattia di Crohn pediatrica e la colite ulcerosa pediatrica devono essere altresì informati del fatto che:

- I bambini possono avere un maggiore rischio di sviluppare infezioni e le loro vaccinazioni devono essere aggiornate.

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