



**CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALI PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 DEL
DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO NELLA LEGGE 8 NOVEMBRE
2012 N. 189**

UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

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 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011 n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

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 della 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 determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165 del 30 marzo 2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio Procedure Centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistrutto;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la Dott.ssa Giuseppa Pistrutto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate, è stata delegata dal Direttore Generale Dott. Luca Li Bassi all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto legge n. 158 del 13 settembre 2012 convertito nella legge n. 189 dell'8 novembre 2012;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 01 giugno 2018 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 aprile al 30 aprile 2018 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 11 - 13 giugno 2018;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 04/12/2018 (protocollo MGR/133926/P, con la quale è stata autorizzata la modifica del materiale educativo del

prodotto medicinale DAXAS (roflumilast) a seguito della approvazione della variazione EMEA/H/C/1179/X/35;

DETERMINA

La confezione del seguente medicinale per uso umano, di nuova autorizzazione, corredata di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- DAXAS

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata 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.

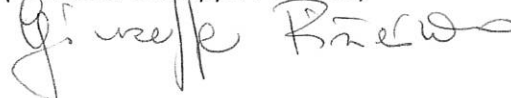
Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del D.L n. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro 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, 18/ 02/2019

Il Dirigente

(Dott.ssa Giuseppa Pistrutto)



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

DAXAS

Codice ATC - Principio Attivo: R03DX07 - Roflumilast

Titolare: ASTRAZENECA AB

Cod. Procedura EMEA/H/C/1179/X/35

GUUE 01/06/2018



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 il paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

Daxas è indicato come terapia di mantenimento nella broncopneumopatia cronica ostruttiva grave (BPCO) (FEV1 post-broncodilatatore meno del 50% del teorico) associata a bronchite cronica nei pazienti adulti con una storia di esacerbazioni frequenti come aggiunta al trattamento broncodilatatore.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La compressa deve essere deglutita con acqua e presa ogni giorno alla stessa ora. La compressa può essere assunta con o senza cibo.

Confezioni autorizzate:

EU/1/10/636/008 AIC: 040107082 /E In base 32:167Z2B
250 MCG - COMPRESSA - USO ORALE - BLISTER (PVC/PVDC/ALU) - 28 COMPRESSE

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

- **Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2010/84/CE e 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 le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto ed il formato del materiale educativo aggiornato.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurarsi che tutti gli operatori sanitari che si prevede prescriveranno Daxas siano forniti di un kit Educazionale aggiornato.

Il kit educativo dovrà contenere quanto segue:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo relativi a Daxas.
- Materiale educativo per il medico.
- Copie della Scheda per il Paziente da consegnare ai pazienti o agli assistenti sanitari prima che ricevano Daxas.

Il materiale educativo per il medico prescrittore deve contenere le informazioni sui seguenti elementi chiave:

- L'indicazione specifica approvata.
- Il fatto che Daxas non sia indicato per il trattamento dei pazienti con BPCO al di fuori dell'indicazione approvata, né per l'uso in pazienti con asma o deficit di alfa-1 antitripsina.
- La necessità di informare i pazienti circa i rischi di Daxas e le precauzioni per un impiego sicuro incluso:
- Il rischio di una perdita di peso in pazienti sottopeso e la necessità di controllare il peso corporeo ad ogni visita e di interrompere il trattamento nel caso di un'inspiegabile diminuzione di peso clinicamente rilevante. I pazienti devono essere avvisati di pesarsi ad intervalli regolari e di registrare il peso nella scheda per il paziente.
- Il rischio di disturbi psichiatrici come insonnia, ansia, depressione nei pazienti che assumono Daxas e il potenziale rischio di suicidio. Rari casi di idea e comportamento suicida, incluso il suicidio portato a termine, sono stati osservati in pazienti con e senza una storia evidente di depressione, di solito nelle prime settimane di trattamento. I medici dovranno valutare attentamente il rapporto rischio-beneficio di questo trattamento nei pazienti con sintomi psichiatrici pre-esistenti o con una storia di depressione. Daxas non è raccomandato in pazienti con una storia di depressione associata a idea o comportamento suicida. Qualora i

pazienti manifestino sintomi psichiatrici nuovi o in peggioramento, o ideazione suicidaria o tentativo di suicidio, è raccomandata l'interruzione del trattamento con Daxas.

- Dovrà essere richiesto ai pazienti e agli assistenti sanitari di riportare qualsiasi cambiamento nel comportamento o nell'umore o idea suicida del paziente.
- Il potenziale rischio di tumori maligni e la mancanza di esperienza in pazienti con una storia pregressa di cancro. Il trattamento con Daxas non deve essere iniziato o deve essere interrotto nei pazienti affetti da cancro (eccetto il carcinoma delle cellule basali).
- Che in determinate popolazioni potrebbe esserci un'aumentata esposizione ed aumentare il rischio di intollerabilità persistente:
 - Popolazioni particolari che hanno un'aumentata inibizione della PDE4 come nelle femmine di razza nera non fumatrici;
 - Pazienti trattati contemporaneamente con inibitori del CYP1A2/2C19/3A4 (come fluvoxamina e cimetidina) o inibitori del CYP1A2/3A4 (come enoxacina).
- Il potenziale rischio di infezioni: il trattamento con Daxas non deve essere iniziato, o deve essere interrotto, nei pazienti con problemi di infezioni acute gravi. L'esperienza limitata in pazienti con infezioni latenti come la tubercolosi, l'epatite virale o le infezioni da herpes.
- La mancanza di esperienza in pazienti con infezione da HIV o epatite attiva, con problemi immunologici gravi (es. sclerosi multipla, lupus eritematoso, leucoencefalopatia multifocale) o trattati con una terapia immunosoppressiva (ad eccezione dei corticosteroidi sistemici usati a breve termine) e che il trattamento con Daxas non deve essere iniziato o deve essere interrotto in questi pazienti.
- Il potenziale rischio cardiaco: Daxas non è stato studiato nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio (NYHA grado 3 e 4); quindi, esso non è raccomandato in questa popolazione.
- Le informazioni limitate o mancanti nei pazienti con compromissione epatica. Daxas è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (Child-Pugh B o C).
I dati clinici sono considerati insufficienti per consigliare un aggiustamento della dose e quindi bisogna osservare cautela nei pazienti con moderata compromissione epatica (Child-Pugh A).
- La mancanza di dati clinici a supporto dell'utilizzo in combinazione con teofillina e che tale combinazione non è raccomandata.

Scheda per il Paziente

La scheda per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

Che devono riferire al medico se hanno una storia relativa ad una qualsiasi di queste condizioni

- cancro
- insonnia, ansia, depressione, idea o comportamento suicida
- sclerosi multipla o Lupus Eritematoso Sistemico (LES)
- infezioni con tubercolosi, herpes, epatite, HIV

Che i pazienti o i loro assistenti sanitari devono riferire al medico se il paziente sviluppa sintomi indicativi di:

- insonnia, ansia, depressione, cambiamenti del comportamento o dell'umore, idea o comportamento suicida
- grave infezione

Che i pazienti devono riferire al proprio medico se stanno assumendo qualsiasi altro medicinale.

Che Daxas potrebbe causare perdita di peso e che i pazienti devono pesarsi regolarmente e registrare il proprio peso sulla scheda per il paziente.

La scheda per il paziente deve includere uno spazio dove i pazienti possono registrare il proprio peso e la data in cui si sono pesati e devono essere avvisati di portare la scheda per il paziente con sé ad ogni visita.

- **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
ALL. 2.1 – Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a condurre uno studio osservazionale comparativo a lungo termine di sicurezza. Questo studio deve essere appropriato per confrontare l'incidenza della mortalità per tutte le cause, dei maggiori eventi cardiovascolari, delle nuove diagnosi di cancro, delle ospedalizzazioni per tutte le cause, delle ospedalizzazioni correlate alla malattia respiratoria, al suicidio o all'ospedalizzazione per tentativo di suicidio, e delle nuove diagnosi di depressione, tubercolosi o epatite virale B o C nei pazienti con BPCO trattati con roflumilast in confronto a pazienti con BPCO non trattati con roflumilast.	Report ad interim dello studio – con ogni PSUR Report finale dello studio entro il 31/03/2021

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - pneumologo, geriatra, internista, allergologo (RRL).