



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, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia con delibera del 6 novembre 2014, n. 41, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie Generale n. 22 del 28.1.2015;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 1 aprile 2016 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 febbraio al 29 febbraio 2016 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Vista la lettera dell'Ufficio di Farmacovigilanza del 11.03.2015 (protocollo FV/25082/P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale LOJUXTA.

 **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 - 7 aprile 2016;

DETERMINA

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

- LOJUXTA

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, 24/5/2016


Il Direttore Generale
(Luca Pani)

Allegato alla Determina AIFA Numero 700 / 2016 del 24/5/2016

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

LOJUXTA

Codice ATC - Principio Attivo: C10AX12-lomitapide

Titolare: AGERION PHARMACEUTICALS LTD

GUUE 01/04/2016

▼ 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

Lojuxta è indicato come adiuvante di una dieta a basso tenore di grassi e di altri medicinali ipolipemizzanti con o senza aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH). Quando possibile, deve essere ottenuta una conferma genetica di HoFH. È necessario escludere altre forme di iperlipoproteinemia e cause secondarie di ipercolesterolemia (ad es. sindrome nefrosica, ipotiroidismo).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Il trattamento con Lojuxta deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nel trattamento dei disturbi del metabolismo lipidico.

Confezioni autorizzate:

EU/1/13/851/004 **AIC: 042920049/E** **In base 32:** 18XU3K
30 MG - CAPSULA RIGIDA - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 28 CAPSULE

EU/1/13/851/005 **AIC: 042920052/E** **In base 32:** 18XU3N
40 MG - CAPSULA RIGIDA - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 28 CAPSULE

EU/1/13/851/006 **AIC: 042920064/E** **In base 32:** 18XU40
60 MG - CAPSULA RIGIDA - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 28 CAPSULE

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 eseguire 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). Quando 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 deve fornire prima del lancio il materiale educativo rivolto a tutti i medici che presumibilmente potranno prescrivere/usare lomitapide. Il materiale educativo per il medico deve contenere: • il riassunto delle caratteristiche del prodotto • la guida per il prescrittore • schede di allerta paziente • brochure per il paziente. Prima della distribuzione del materiale educativo sul suo territorio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordarne il contenuto e il formato, assieme a un piano di comunicazione, con le autorità nazionali competenti di ciascun Stato membro.

La guida per il prescrittore deve contenere i seguenti elementi principali:

Scelta appropriata dei pazienti

- Lojuxta è indicato esclusivamente per l'uso in pazienti adulti affetti da HoFH; • La sicurezza e l'efficacia di Lojuxta nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite; • Il trattamento con Lojuxta deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nel trattamento dei disturbi del metabolismo lipidico; • Lojuxta ha mostrato effetti teratogeni in studi preclinici; le donne in età fertile non devono essere in gravidanza e devono usare metodi contraccettivi efficaci prima di iniziare il trattamento.

Effetti gastrointestinali (GI)

- Informazioni sugli effetti indesiderati, tra cui diarrea, nausea, flatulenza, dolore o disagio addominale, distensione addominale, vomito, dispepsia, eruttazione e riduzione dell'appetito; • Controindicazione all'uso in pazienti con malattia intestinale significativa o cronica nota, come malattia intestinale infiammatoria o malassorbimento; • Consigli sull'aumento graduale della dose di Lojuxta per migliorare la tollerabilità del medicinale; • Consigli ai pazienti relativi a: – Necessità di seguire una dieta a basso contenuto di grassi (i pazienti devono seguire una dieta in cui meno del 20% dell'energia sia fornita dai grassi); – Tempistica dell'assunzione del medicinale (Lojuxta deve essere assunto a stomaco vuoto, almeno 2 ore dopo il pasto serale); – Necessità di assumere

quotidianamente integratori alimentari (400 UI di vitamina E, approssimativamente 200 mg di acido linoleico, 110 mg di acido eicosapentaenoico (EPA), 210 mg di acido alfa-linolenico (ALA) e 80 mg di acido docosaesaenoico (DHA) al giorno)

Eventi epatici correlati all'aumento delle aminotransferasi e alla malattia epatica progressiva

- Informazioni sulla controindicazione in pazienti con compromissione/malattia epatica preesistente moderata o grave, inclusi i pazienti con test di funzionalità epatica anormale e persistente non spiegata;
- Informazioni sui risultati clinici (aumenti degli enzimi epatici e steatosi) in soggetti trattati con Lojuxta durante la fase di sviluppo;
- Consiglio di prestare attenzione se Lojuxta è usato insieme ad altri medicinali epatotossici e di prendere in considerazione un monitoraggio più frequente dei test relativi al fegato;
- Consigli ai pazienti sul rischio dell'assunzione concomitante di alcol;
- Consigli sul monitoraggio della funzione epatica (misurazione degli enzimi epatici e della bilirubina totale) prima e durante il trattamento con Lojuxta e su uno screening abituale per rilevare la presenza di steatoepatite e fibrosi epatica, con dettagli specifici sui test di screening da eseguire al basale e una volta all'anno nel modo seguente: - Diagnostica per immagini dell'elasticità tissutale, ad es. Fibroscan, ARFI (acoustic radiation force impulse) o elastografia a risonanza magnetica (RM); - Misurazione dei biomarcatori e/o metodi di valutazione. Devono includere almeno un marcatore per ciascuna delle seguenti categorie: - γ -GT, albumina sierica (danno epatico); - proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES), frammento di CK-18, NashTest (infiammazione epatica); - test ELF (), fibrometro, rapporto AST/ALT, punteggio Fib-4, Fibrotest (fibrosi 133 epatica).

Uso in donne in età fertile

- Lomitapide ha mostrato effetti teratogeni in studi preclinici ed è controindicato nelle donne in gravidanza o che potrebbero esserlo. Le donne che iniziano una gravidanza devono essere consigliate e inviate a un esperto in teratologia.
- Prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile: - deve essere confermata l'assenza di gravidanza; - devono essere forniti consigli appropriati su metodi contraccettivi efficaci e deve essere iniziata una contraccezione efficace;
- Avvertenze sulla possibile perdita di efficacia dei contraccettivi orali a causa di diarrea o vomito e necessità di contraccezione aggiuntiva fino a 7 giorni dopo la risoluzione dei sintomi.
- Le donne devono avvertire immediatamente il medico se sospettano che sia in corso una gravidanza

Interazioni tra farmaci

- Informazioni sulle interazioni con inibitori e induttori del CYP3A4, anticoagulanti cumarinici, statine, substrati della P-gp, contraccettivi orali, sequestranti degli acidi biliari e succo di pompelmo.
- Importanza dell'integrazione di acidi grassi e vitamine solubili.
- La compliance al regime di assunzione deve essere verificata ad appuntamenti regolari programmati in cui ne deve essere enfatizzata l'importanza.

Materiale educativo per i pazienti

Informazioni sul fatto che il materiale educativo per i pazienti incluso nel pacchetto per il prescrittore può essere usato per fornire consigli ai pazienti. Una copia della brochure per il paziente e la scheda di allerta paziente devono essere fornite a tutti i pazienti che iniziano un trattamento con Lojuxta. I pazienti devono essere informati della necessità di portare con sé la scheda di allerta paziente e di mostrarla a tutti i medici che li curano. Registro mondiale osservazionale di valutazione su lomitapide Informazioni sull'esistenza e sull'importanza del registro, che ha lo scopo di raccogliere sistematicamente informazioni sugli esiti di sicurezza ed efficacia dei pazienti trattati con lomitapide. I prescrittori sono incoraggiati ad arruolare tutti i pazienti trattati con Lojuxta in un registro globale.

Brochure per il paziente

La brochure per il paziente deve contenere i seguenti elementi principali: • non prendere Lojuxta se il paziente ha problemi epatici o test epatici anormali non spiegati; • informazione che Lojuxta può causare problemi epatici; • necessità di informare il medico se hanno avuto problemi epatici in passato; • necessità di informare il medico di altri medicinali che stanno assumendo in quanto si

deve prestare particolare attenzione se vengono assunti contemporaneamente altri medicinali che possono causare problemi epatici; • sintomi di malattia epatica per i quali il paziente deve consultare un medico; • una spiegazione dei tipi di test richiesti (diagnostica per immagini e analisi del sangue) per verificare la funzione epatica e dell'importanza che siano effettuati regolarmente; • informazione che Lojuxta ha mostrato effetti teratogeni in studi preclinici e non deve quindi essere assunto durante la gravidanza o da pazienti che cerchino una gravidanza; • le donne in età fertile devono utilizzare metodi adeguati di controllo delle nascite e avvertire immediatamente il medico se sospettano una gravidanza; • lojuxta può causare diarrea e vomito e, in questo caso, le pazienti che usano contraccettivi orali devono impiegare metodi contraccettivi aggiuntivi per 7 giorni dopo la risoluzione dei sintomi; • informazioni sulle interazioni con inibitori e induttori del CYP3A4, anticoagulanti cumarinici, statine, substrati della P-gp, contraccettivi orali, sequestranti degli acidi biliari; • necessità di evitare il consumo di alcol; • necessità di non bere succo di pompelmo; • importanza dell'integrazione di acidi grassi e vitamine liposolubili (vitamina E); • informazioni sull'importanza di seguire una dieta a basso contenuto di grassi (dieta nella quale meno del 20% dell'energia sia fornita dai grassi); • informazioni sull'assunzione di Lojuxta con acqua al momento di coricarsi e almeno 2 ore dopo il pasto serale, senza assumere cibo. • informazioni sull'esistenza e l'importanza del registro di valutazione mondiale osservazionale su lomitapide, che ha lo scopo di raccogliere sistematicamente informazioni sugli esiti di sicurezza ed efficacia dei pazienti trattati con lomitapide.

Scheda di allerta paziente

Lo scopo della scheda di allerta paziente è informare gli operatori sanitari di possibili interazioni tra farmaci prima che prescrivano eventuali medicinali aggiuntivi. Ai pazienti verrà detto di portare con sé questa scheda e di mostrarla a tutti i medici che li curano. Questa scheda fornirà informazioni sulle interazioni con: o inibitori del CYP 3A4 o induttori del CYP 3A4 o anticoagulanti cumarinici o statine o substrati della P-gp o contraccettivi orali contenenti estrogeni

- **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
In base al protocollo approvato dal CHMP, il richiedente deve condurre uno studio clinico sugli esiti vascolari con endpoint surrogati adeguati, usando tecniche di diagnostica per immagini per monitorare la funzione vascolare e la stabilizzazione e/o la regressione della malattia	Il rapporto finale dello studio deve essere presentato entro il 31 dicembre 2021.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 8 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Il richiedente deve allestire uno studio prospettico osservazionale a lungo termine per raccogliere sistematicamente informazioni sugli esiti di sicurezza ed efficacia dei pazienti trattati con lomitapide. Gli obiettivi dello studio	Rapporti annuali saranno presentati al momento della rivalutazione annuale

sono: • Valutare la comparsa nei pazienti trattati con lomitapide di: o Eventi epatici o Eventi gastrointestinali o Tumori dell'intestino tenue, del fegato, del colon-retto e del pancreas o Eventi associati a coagulopatia o Eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) o Morte, inclusa la causa di morte • Valutare la comparsa e gli esiti della gravidanza in donne in età fertile trattate con lomitapide che decidano di continuare la gravidanza in seguito a consulto con un teratologo. • Valutare l'efficacia a lungo termine di lomitapide nel mantenere il controllo dei livelli di lipidi sierici nella pratica clinica. • Valutare se i prescrittori di lomitapide stiano seguendo le raccomandazioni relative allo screening e al monitoraggio, come indicato nelle informazioni sul prodotto e nei materiali educazionali.

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 – cardiologo, endocrinologo, internista (RNRL).

