



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 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'Agenzia italiana del Farmaco il prof. Mario Melazzini;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 31 gennaio 2017, 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 06 febbraio 2017, al n. 141, con cui il Prof. Mario Melazzini è stato confermato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 2, comma 160, del decreto-legge 3 ottobre 2006, n. 262, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2006, n. 286;

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 2006, 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 23 febbraio 2018 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 gennaio al 31 gennaio 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 14-16 marzo 2018;

DETERMINA

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

- DARUNAVIR KRKA
- DARUNAVIR KRKA D.D.

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

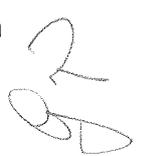
Il titolare dell'AIC del farmaco generico/equivalente/biosimilare è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale.

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, 06/4/2018

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.

Generico di nuova autorizzazione

DARUNAVIR KRKA

Codice ATC - Principio Attivo: J05AE10 - darunavir

Titolare: KRKA D.D. NOVO MESTO

Cod. Procedura EMEA/H/C/4273

GUUE 23/02/2018

Per le confezioni da 001 a 004; 009 e 010

Indicazioni terapeutiche

Darunavir Krka, somministrato in associazione a una bassa dose di ritonavir, è indicato per il trattamento dei pazienti affetti da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1), in associazione con altri antiretrovirali.

Darunavir Krka 400 mg e 800 mg compresse può essere utilizzato per stabilire un regime appropriato per il trattamento dell'infezione HIV-1 in pazienti adulti e pediatrici a partire dai 3 anni di età e di peso corporeo di almeno 40 kg che sono:

- naïve al trattamento con antiretrovirali (ART) (vedere paragrafo 4.2)
- precedentemente trattati con terapia antiretrovirale (ART) che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM) e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiore a 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cellule $\times 10^6$ /l. Nel decidere di iniziare un trattamento con darunavir in pazienti precedentemente trattati con ART, l'analisi del genotipo deve essere una guida per l'utilizzo di darunavir (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere somministrato da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV. Dopo l'inizio della terapia con darunavir, i pazienti devono essere avvisati di non modificare il dosaggio, la forma farmaceutica o interrompere la terapia senza aver prima consultato il medico.

Il profilo di interazione di darunavir dipende dal fatto che ritonavir venga utilizzato o meno come potenziatore farmacocinetico. Pertanto, darunavir può avere differenti controindicazioni e raccomandazioni per i medicinali co-somministrati in base al fatto che sia potenziato con ritonavir (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

I pazienti devono essere istruiti ad assumere darunavir con una bassa dose di ritonavir entro 30 minuti dal completamento di un pasto. Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Per le confezioni da 005 a 008

Indicazioni terapeutiche

Darunavir Krka, co-somministrato con una bassa dose di ritonavir è indicato in associazione con altre terapie antiretrovirali per il trattamento antiretrovirale dei pazienti affetti dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

Darunavir Krka compresse da 600 mg può essere utilizzato per stabilire un regime appropriato (vedere paragrafo 4.2):

- Per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti precedentemente trattati con terapia antiretrovirale (ART), inclusi quelli fortemente trattati in precedenza.

- Per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti pediatrici, dai 3 anni di età e con un peso di almeno 15 kg.

La scelta di iniziare un trattamento con darunavir co-somministrato con una bassa dose di ritonavir, deve tenere in attenta considerazione i precedenti trattamenti del singolo paziente e le mutazioni associate ai diversi farmaci. L'analisi del genotipo o del fenotipo (laddove disponibile) e la storia del tipo di terapia precedente devono fungere da guida nell'impiego di darunavir.

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere somministrato da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV. Dopo che la terapia con darunavir è stata iniziata, i pazienti devono essere avvisati di non modificare il dosaggio, la forma farmaceutica o interrompere la terapia senza aver prima consultato il medico.

I pazienti devono essere istruiti ad assumere darunavir con una bassa dose di ritonavir entro 30 minuti dal completamento di un pasto. Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Confezioni autorizzate:

EU/1/17/1249/001	AIC: 045929015	/E	In base 32:1CTNKR
400 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 30 COMPRESSE			
EU/1/17/1249/002	AIC: 045929027	/E	In base 32:1CTNL3
400 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 60 (2X30) COMPRESSE			
EU/1/17/1249/003	AIC: 045929039	/E	In base 32:1CTNLH
400 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 90 (3X30) COMPRESSE			
EU/1/17/1249/004	AIC: 045929041	/E	In base 32:1CTNLK
400 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 180 (6X30) COMPRESSE			
EU/1/17/1249/005	AIC: 045929054	/E	In base 32:1CTNLY
600 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 30 COMPRESSE			
EU/1/17/1249/006	AIC: 045929066	/E	In base 32:1CTNMB
600 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 60 (2X30) COMPRESSE			
EU/1/17/1249/007	AIC: 045929078	/E	In base 32:1CTNMQ
600 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 90 (3X30) COMPRESSE			
EU/1/17/1249/008	AIC: 045929080	/E	In base 32:1CTNMS
600 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 180 (6X30) COMPRESSE			
EU/1/17/1249/009	AIC: 045929092	/E	In base 32:1CTNN4
800 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 30 COMPRESSE			

EU/1/17/1249/010

AIC: 045929104

/E

In base 32:1CTNNJ

800 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 90 (3X30) COMPRESSE

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

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

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107^{quarter}, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo 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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato 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).

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

Generico / Equivalente di nuova autorizzazione

DARUNAVIR KRKA D.D.

Codice ATC - Principio Attivo:

Titolare: KRKA D.D. NOVO MESTO

Cod. Procedura EMEA/H/C/4891

GUUE 23/02/2018

Per le confezioni da 001 a 004; 009 e 010

Indicazioni terapeutiche

Darunavir Krka d.d., somministrato in concomitanza con una dose bassa di ritonavir, è indicato per il trattamento dei pazienti affetti da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1), in associazione con altri medicinali antiretrovirali.

Darunavir Krka d.d., somministrato in concomitanza con cobicistat è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) (vedere paragrafo 4.2), in associazione con altri medicinali antiretrovirali.

Darunavir Krka d.d. 400 e 800 mg compresse può essere utilizzato per stabilire un regime appropriato per il trattamento dell'infezione HIV-1 in pazienti adulti e pediatrici a partire dai 3 anni di età e di peso corporeo di almeno 40 kg che sono:

- naïve al trattamento con antiretrovirali (ART) (vedere paragrafo 4.2)
- precedentemente trattati con terapia antiretrovirale (ART) che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM) e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiore a 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cellule $\times 10^6$ /l. Nel decidere di iniziare un trattamento con darunavir in pazienti precedentemente trattati con ART, l'analisi del genotipo deve essere una guida per l'utilizzo di darunavir (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere somministrato da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV. Dopo l'inizio della terapia con darunavir, i pazienti devono essere avvisati di non modificare il dosaggio, la forma farmaceutica o interrompere la terapia senza aver prima consultato il medico.

Il profilo di interazione di darunavir dipende se ritonavir o cobicistat sono usati come potenziatori farmacocinetici. Pertanto, darunavir può avere differenti controindicazioni e raccomandazioni per i medicinali co-somministrati a seconda e se il composto venga potenziato con ritonavir o cobicistat (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

I pazienti devono essere istruiti ad assumere darunavir con cobicistat o una dose bassa di ritonavir entro 30 minuti dal completamento di un pasto. Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Per le confezioni da 005 a 008

Indicazioni terapeutiche

Darunavir Krka d.d., co-somministrato con una dose bassa di ritonavir è indicato in associazione con altre terapie antiretrovirali per il trattamento antiretrovirale dei pazienti affetti dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

Darunavir Krka d.d. - compresse da 600 mg può essere utilizzato per stabilire un regime appropriato (vedere paragrafo 4.2):

- Per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti precedentemente trattati con terapia antiretrovirale (ART), inclusi quelli fortemente trattati in precedenza.

- Per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti pediatriche, dai 3 anni di età e con un peso di almeno 15 kg.

La scelta di iniziare un trattamento con darunavir co-somministrato con una bassa dose di ritonavir, deve tenere in attenta considerazione i precedenti trattamenti del singolo paziente e le mutazioni associate ai diversi farmaci. L'analisi del genotipo o del fenotipo (laddove disponibile) e la storia del tipo di terapia precedente devono fungere da guida nell'impiego di darunavir.

Modo di somministrazione

Il trattamento deve essere somministrato da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV. Dopo che la terapia con darunavir è stata iniziata, i pazienti devono essere avvisati di non modificare il dosaggio, la forma farmaceutica o interrompere la terapia senza aver prima consultato il medico.

I pazienti devono essere istruiti ad assumere darunavir con una dose bassa di ritonavir entro 30 minuti dal completamento di un pasto. Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Confezioni autorizzate:

EU/1/17/1248/001	AIC: 045930017	/E	In base 32:1CTPK1
400 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 30 COMPRESSE			
EU/1/17/1248/002	AIC: 045930029	/E	In base 32:1CTPKF
400 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 60 (2X30) COMPRESSE			
EU/1/17/1248/003	AIC: 045930031	/E	In base 32:1CTPKH
400 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 90 (3X30) COMPRESSE			
EU/1/17/1248/004	AIC: 045930043	/E	In base 32:1CTPKV
400 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 180 (6X30) COMPRESSE			
EU/1/17/1248/005	AIC: 045930056	/E	In base 32:1CTPL8
600 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 30 COMPRESSE			
EU/1/17/1248/006	AIC: 045930068	/E	In base 32:1CTPLN
600 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 60 (2X30) COMPRESSE			
EU/1/17/1248/007	AIC: 045930070	/E	In base 32:1CTPLQ
600 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 90 (3X30) COMPRESSE			
EU/1/17/1248/008	AIC: 045930082	/E	In base 32:1CTPM2
600 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 180 (6X30) COMPRESSE			
EU/1/17/1248/009	AIC: 045930094	/E	In base 32:1CTPMG
800 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 30 COMPRESSE			
EU/1/17/1248/010	AIC: 045930106	/E	In base 32:1CTPMU
800 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 90 (3X30) COMPRESSE			

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

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

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quarter*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo 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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato 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).

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