



*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 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 24 febbraio 2017 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 gennaio al 31 gennaio 2017 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 13 - 15 marzo 2017;

**Vista** la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 26/03/2018 (protocollo MGR/33908/P con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale RUCONEST (conestat alfa);

## DETERMINA

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

- RUCONEST

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 - 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, 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.

### Nuove confezioni

#### **RUCONEST**

**Codice ATC - Principio Attivo:** B06AC04 - Conestat alfa

**Titolare:** PHARMING GROUP N. V.

**Cod. Procedura** EMEA/H/C/1223/X/34

**GUUE** 24/02/2017

#### **Indicazioni terapeutiche**

Ruconest è indicato nel trattamento degli attacchi acuti di angioedema in adulti e adolescenti con angioedema ereditario (HAE) secondario a deficienza dell'inibitore dell'esterasi C1.

#### **Modo di somministrazione**

Il trattamento con Ruconest deve essere iniziato sotto la guida e supervisione di un medico esperto nella diagnosi e trattamento dell'angioedema ereditario.

Per uso endovenoso.

Ruconest deve essere somministrato da operatori sanitari. Per le istruzioni sulla ricostituzione di Ruconest prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Il volume richiesto di soluzione ricostituita deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa lenta, nell'arco di circa 5 minuti.

#### **Confezioni autorizzate:**

**EU/1/10/641/002**

**AIC: 041272028/E**

**In base 32: 17CJQW**

2100 U - POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE - USO ENDOVENOSO - POLVERE: FLACONCINO (VETRO); SOLVENTE: FLACONCINO (VETRO) - POLVERE: 2100 U; SOLVENTE 20 ML - 1 FLACONCINO + 1 FLACONCINO + 2 ADATTATORI PER FLACONCINO + 1 SIRINGA + 1 SET PER INFUSIONE CON AGO + 2 TAMPONI IMBEVUTI DI ALCOL + 1 TAMPONE STERILE IN TESSUTO NON TESSUTO + 1 CEROTTO ADESIVO

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

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

I requisiti 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 quater, 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 le azioni di

farmacovigilanza richieste 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 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio del medicinale in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dovrà concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del materiale informativo.

Il titolare dell'AIC dovrà assicurarsi che, al lancio, tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo prescrittivo di Ruconest ricevano il materiale informativo.

Il materiale informativo dovrà contenere:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto ed il foglio illustrativo per il paziente di Ruconest.
- Il materiale informativo per l'operatore sanitario.
- Il materiale informativo per gli operatori non sanitari.
- Un diario da dare ai pazienti prima dell'assunzione di Ruconest.
- Copie della scheda paziente da distribuire ai pazienti prima dell'assunzione di Ruconest.

Il materiale informativo per l'operatore sanitario dovrà includere informazioni sui seguenti elementi chiave:

- Che Ruconest deve essere iniziato sotto la guida e supervisione di un medico esperto nella diagnosi e trattamento dell'angioedema ereditario. ☐ Che i pazienti trattati con Ruconest devono essere monitorati per segni clinici e sintomi di ipersensibilità durante la somministrazione del medicinale. Il trattamento medico di emergenza deve essere disponibile immediatamente per la somministrazione in caso di reazioni o shock anafilattici.
- Il fatto che Ruconest derivi da latte di conigli transgenici e contenga tracce di proteine di coniglio (impurità correlate all'ospite, HRI).
- Che Ruconest è controindicato in tutti i pazienti con nota o sospetta allergia ai conigli.
- Che i pazienti con evidenza clinica di allergia al latte vaccino potrebbero avere anticorpi a reazione crociata con le impurità del latte di coniglio in Ruconest.
- L'esigenza di informare i pazienti sui segni precoci di reazioni di ipersensibilità, inclusi orticaria, orticaria generalizzata, affanno, sibili, ipotensione e anafilassi, e che dovranno informare il medico se presentano questi sintomi.
- Il rischio potenziale di una reazione di ipersensibilità di tipo III mediata da immunocomplessi, a causa della formazione di anticorpi diretti contro le impurità correlate dell'ospite (HRI). Consulenza sul programma di esami di immunogenicità di laboratorio per rilevare questi anticorpi nel quadro di un controllo del sospetto di malattia immunocomplesso mediata e sulla procedura da seguire per la raccolta e spedizione di un campione di sangue al laboratorio centrale dell'azienda. Questo esame dovrà essere fornito a titolo gratuito.
- Il rischio di formazione di anticorpi anti-C1INH e pertanto il rischio potenziale di formazione di anticorpi neutralizzanti. Consulenza sul programma di esami di immunogenicità di laboratorio per questi anticorpi, fornita dall'azienda, nel quadro di un controllo di sospetta insorgenza di anticorpi neutralizzanti e sulla procedura da seguire per la raccolta e

spedizione di un campione di sangue al laboratorio centrale dell'azienda. Questo esame dovrà essere fornito a titolo gratuito.

- I dati disponibili sull'uso del medicinale in trattamento domiciliare o auto-somministrazione sono limitati.
- La decisione sul regime di trattamento domiciliare deve essere presa per ciascun paziente dal medico curante.
- L'uso di Ruconest è approvato solo per il trattamento di attacchi acuti di angioedema ereditario.

- Il medico curante deve fornire al paziente, o alla persona che abitualmente lo assiste, le istruzioni e la formazione sulla somministrazione al di fuori dell'ambiente sanitario.
- La formazione deve includere quanto segue:
  - Precauzioni per la conservazione
  - Calcolo della dose e indicazione (solo per attacchi acuti di angioedema ereditario)
  - Preparazione di una dose di Ruconest (50 U/kg, fino a 4200 U) con ricostituzione di uno o due flaconcini
  - Metodo di ricostituzione per ciascun flaconcino di polvere
  - Tecnica di iniezione endovenosa
  - Guida sull'uso di una seconda dose di Ruconest
  - Raccomandazione di rivolgersi immediatamente a un medico in caso di mancato accesso alla vena, mancanza di efficacia, in caso di qualsiasi reazione avversa inclusa l'ipersensibilità, o dopo l'auto-somministrazione di Ruconest in seguito a un attacco acuto di angioedema ereditario laringeo.
  - Istruzioni sulla gestione di possibili reazioni avverse al medicinale inclusa una reazione acuta di ipersensibilità
  - Informazioni sulla necessità di mantenere un diario per documentare ciascun trattamento somministrato in ambiente domestico e di portare il diario con sé a ogni visita. Le informazioni registrate sul diario devono includere:
    - Data e ora del trattamento
    - Numero di lotto e dose
    - Risposta al trattamento
    - Eventuali eventi avversi
- Il medico curante deve verificare che gli operatori non sanitari abbiano acquisito tutte le competenze necessarie e che Ruconest possa essere somministrato in sicurezza e con efficacia al di fuori dell'ambiente sanitario.
- L'esistenza di un registro post-commercializzazione al quale gli operatori sanitari sono incoraggiati a iscrivere i pazienti.

Il materiale informativo per l'operatore non sanitario dovrà includere informazioni sui seguenti elementi chiave:

- I dati disponibili sull'uso del medicinale in trattamento domiciliare o auto-somministrazione sono limitati.
- Per alcuni pazienti il medico curante può decidere che Ruconest sia somministrato al di fuori dell'ambiente sanitario da parte di un operatore non sanitario come un familiare o tramite auto-somministrazione.
- L'uso di Ruconest è approvato solo per il trattamento di attacchi acuti di angioedema ereditario
- Gli operatori non sanitari devono acquisire le competenze necessarie prima della

somministrazione sicura ed efficace di Ruconest al di fuori dell'ambiente sanitario.

- Un medico fornirà formazione sui seguenti elementi:
  - Precauzioni per la conservazione
  - Calcolo della dose e indicazione (solo per attacchi acuti di angioedema ereditario)
  - Preparazione di una dose di Ruconest (50 U/kg, fino a 4200 U) con ricostituzione di uno o due flaconcini
  - Metodo di ricostituzione per ciascun flaconcino di polvere
  - Tecnica di iniezione endovenosa
  - Metodo e velocità di somministrazione di una dose di Ruconest
  - Guida sull'uso di una seconda dose di Ruconest
  - ~~Raccomandazione di rivolgersi immediatamente a un medico in caso di mancato~~ accesso alla vena, mancanza di efficacia, in caso di qualsiasi reazione avversa inclusa l'ipersensibilità, o dopo l'auto-somministrazione di Ruconest in seguito a un attacco acuto di angioedema ereditario laringeo
  - Informazioni sulla necessità di mantenere un diario per documentare ciascun trattamento somministrato in ambiente domestico e di portare il diario con sé a ogni visita. Le informazioni registrate sul diario devono includere:
    - Data e ora del trattamento
    - Numero di lotto e dose
    - Risposta al trattamento
    - Eventuali eventi avversi

Il diario del paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Data e ora del trattamento
- Numero di lotto e dose
- Risposta al trattamento
- Eventuali eventi avversi

La scheda paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Che i pazienti stanno assumendo Ruconest per il trattamento di attacchi acuti di angioedema ereditario.
- Che Ruconest è un derivato del latte di conigli transgenici e contiene tracce di proteine del coniglio.
- L'importanza del monitoraggio dei segni clinici e dei sintomi di ipersensibilità e che i pazienti si rivolgano immediatamente a un medico se sviluppano tali sintomi durante o dopo l'assunzione di Ruconest.
- Che ai pazienti deve essere chiesto di portare sempre con loro la scheda e di farla vedere sempre all'operatore sanitario che li sta trattando per gli attacchi acuti di angioedema ereditario

**Regime di fornitura proposto:** Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).