



**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. 165/2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio Procedure Centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto ;

**Vista** la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la Dott.ssa Giuseppa Pistritto, 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 nota del Ministero della Salute n. 37685-P del 6 dicembre 2019, con cui si rappresenta che la scadenza al 9 dicembre 2019 dell'incarico di Direttore Generale conferito al Dott. Luca Li Bassi con decreto del Ministro della Salute del 27 settembre 2018;

**Visto** il decreto del Ministro della Salute dell'11 dicembre 2019, con cui il Dott. Renato Massimi è stato nominato sostituto del Direttore Generale dell'AIFA nelle more dell'espletamento della procedura di nomina del nuovo Direttore Generale dell'AIFA;

**Vista** la determina direttoriale n. DG/1849/2019 del 12 dicembre 2019 con la quale sono stati confermati tutti i provvedimenti di delega tra cui la sopracitata determinazione n. 2037

del 19 dicembre 2018, conferita alla dott.ssa Giuseppa Pistritto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate;

**Vista** la lettera del Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 11/06/2019 (protocollo MGR/66625/P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale TOUJEO (insulina glargine);

**Vista** la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 27 dicembre 2019 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 novembre al 30 novembre 2019 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 15 - 17 gennaio 2020;

#### **DETERMINA**

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

- TOUJEO

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, 10 /02/2020

**Il Dirigente**

*(Dott.ssa Giuseppa Pistritto)*

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Giuseppa Pistritto". The signature is stylized and cursive.

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

#### **TOUJEO**

**Codice ATC - Principio Attivo:** A10AE04 - insulin glargine  
**Titolare:** SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH  
**Cod. Procedura** EMEA/H/C/309/II/105/G; EMEA/H/C/309/IB/109  
**GUUE** 27/12/2019

#### **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento del diabete mellito negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire dai 6 anni di età.

#### **Modo di somministrazione**

Toujeo è esclusivamente per uso sottocutaneo.

Toujeo viene somministrato per via sottocutanea, mediante iniezione nella parete addominale, nel deltoide o nella coscia. È necessario sottoporre a rotazione i siti di iniezione all'interno di una data area tra un'iniezione e la successiva (vedere paragrafo 4.8).

Toujeo non deve essere somministrato per via endovenosa. La durata d'azione prolungata di Toujeo dipende dalla sua iniezione nel tessuto sottocutaneo. La somministrazione per via endovenosa della dose che è di solito usata per via sottocutanea può provocare una grave ipoglicemia.

Toujeo non deve essere usato in pompe di infusione per insulina.

Toujeo è disponibile in due penne pre-riempite. La finestrella della dose mostra il numero di unità di Toujeo da iniettare. Le penne pre-riempite Toujeo SoloStar e Toujeo DoubleStar sono state progettate in modo specifico per Toujeo, per entrambe le penne non è richiesto alcun calcolo della dose.

Prima di utilizzare la penna pre-riempita Toujeo SoloStar o la penna pre-riempita Toujeo DoubleStar è necessario leggere attentamente le istruzioni per l'uso contenute nel foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6).

Con la penna pre-riempita Toujeo SoloStar può essere iniettata una dose di 1-80 unità per singola iniezione, con incrementi di 1 unità.

Con la penna pre-riempita Toujeo DoubleStar può essere iniettata una dose di 2-160 unità per singola iniezione, con incrementi di 2 unità.

Quando si cambia da Toujeo SoloStar a Toujeo DoubleStar, se la dose precedente del paziente era un numero dispari (per esempio 23 unità), allora la dose deve essere aumentata o diminuita di 1 unità

(per esempio 24 o 22 unità).

Toujeo DoubleStar penna preriempita è raccomandata per pazienti che richiedono almeno 20 unità al giorno (vedere paragrafo 6.6).

Toujeo non deve essere prelevato dalla cartuccia della penna pre-riempita Toujeo SoloStar o della penna pre-riempita Toujeo DoubleStar con una siringa, in tal caso potrebbe verificarsi un sovradosaggio grave (vedere paragrafi 4.4, 4.9 e 6.6).

Prima di ogni iniezione deve essere inserito un nuovo ago sterile. Il riutilizzo degli aghi aumenta il rischio di ostruzione degli aghi, che può causare sottodosaggio o sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4 e 6.6).

Per prevenire la possibile trasmissione di malattie le penne di insulina non devono essere mai condivise con nessun altro, anche quando l'ago è stato cambiato (vedere paragrafo 6.6).

#### **Confezioni autorizzate:**

**EU/1/00/133/037                      AIC: 043192386                      /E                      In base 32:196422**  
300 UNITA'/ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - CARTUCCIA (VETRO) IN PENNA PRE-RIEMPITA (DOUBLESTAR) 3 ML - 1 PENNA PRE-RIEMPITA

**EU/1/00/133/038                      AIC: 043192398                      /E                      In base 32:19642G**  
300 UNITA'/ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - CARTUCCIA (VETRO) IN PENNA PRE-RIEMPITA (DOUBLESTAR) 3 ML - 3 PENNE PRE-RIEMPITE

**EU/1/00/133/039                      AIC: 043192400                      /E                      In base 32:19642J**  
300 UNITA'/ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - CARTUCCIA (VETRO) IN PENNA PRE-RIEMPITA (DOUBLESTAR) 3 ML - CONFEZIONI MULTIPLE 6 (2X3) PENNE PRE-RIEMPITE

**EU/1/00/133/040                      AIC: 043192412                      /E                      In base 32:19642W**  
300 UNITA'/ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - CARTUCCIA (VETRO) IN PENNA PRE-RIEMPITA (DOUBLESTAR) 3 ML - CONFEZIONI MULTIPLE 9 (3X3) PENNE PRE-RIEMPITE

**EU/1/00/133/041                      AIC: 043192424                      /E                      In base 32:196438**  
300 UNITA'/ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO SOTTOCUTANEO - CARTUCCIA (VETRO) IN PENNA PRE-RIEMPITA (DOUBLESTAR) 3 ML - 10 PENNE PRE-RIEMPITE

#### **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 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 richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e 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).

- **Ulteriore attività di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Toujeo 300 unità/ml in ogni Stato Membro il titolare AIC deve concordare, con le Autorità Competenti Locali, il contenuto e il formato del programma educativo, incluso la comunicazione ai media, le modalità di distribuzione, e gli altri aspetti.

Il titolare AIC si deve adoperare affinché, in ogni Stato Membro in cui Toujeo 300 ml/ml è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che potrebbero prescrivere o dispensare Toujeo 300 unità/ml, così come tutti i pazienti o i loro delegati, che sia previsto che usino Toujeo 300 unità/ml, abbiano il materiale educativo riguardante il/i rischi di eventuali errori terapeutici (passaggio tra 100 unità/ml e 300 unità/ml senza aggiustamento della dose)

I materiali educativi sono composti da:

- una guida per gli operatori sanitari,
- una guida per il paziente/chi li assiste (opuscolo per il paziente)

I materiali educativi per gli operatori sanitari devono contenere i seguenti elementi chiave:

- Dettagli su come minimizzare la problematica di sicurezza, evidenziati dalle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio, attraverso un monitoraggio ed una gestione appropriata.

- L'insulina glargine 100 unità/ml e l'insulina glargine 300 unità/ml (Toujeo SoloStar e Toujeo DoubleStar) non sono bioequivalenti e non sono quindi intercambiabili senza aggiustamento della dose.

- L'aggiustamento della dose è necessario quando i pazienti passano da un dosaggio ad un altro:

- Dopo la titolazione, in media una dose di insulina basale più alta del 10-18% è necessaria per raggiungere gli intervalli prefissati per i livelli di glicemia quando si usa la formulazione di 300 unità/ml rispetto a quella di 100 unità/ml
- Il passaggio dalla concentrazione 300 unità/ml a 100 unità/ml può portare ad un aumentato rischio di eventi ipoglicemici, principalmente nella prima settimana dopo il passaggio. Per ridurre il rischio di ipoglicemia, i pazienti che stanno cambiando il regime di insulina basale da una somministrazione giornaliera di Toujeo (insulina glargine 300 unità/ml) ad un regime una volta al giorno con insulina glargine 100 unità/ml devono ridurre la loro dose del 20%.
- Quando si passa da un regime di trattamento con una insulina intermedia o a lunga durata d'azione ad un regime con Toujeo, un cambiamento della dose di insulina basale potrebbe essere richiesto e potrebbe essere necessario un aggiustamento del trattamento anti-iperglicemico concomitante. Si raccomanda di attuare controlli metabolici frequenti nel periodo del passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive.

- Messaggi chiave da trasmettere durante la consulenza al paziente:

- I pazienti devono essere informati che l'insulina glargine 100 unità/ml e Toujeo non sono interscambiabili ed è necessario effettuare un aggiustamento della dose

- Il controllo della glicemia da parte dei pazienti è necessario durante il passaggio e nelle settimane iniziali.

- Istruzioni su come segnalare errori terapeutici o eventi avversi: dettagli per la segnalazione nazionale aggiunti a livello di paese.

- Altro: la guida per gli operatori sanitari evidenzia anche la distinzione tra le diverse presentazioni di Toujeo:

- L'insulina glargine 300 unità/ml è disponibile in due diverse presentazioni: Toujeo SoloStar (penna pre-riempita/450 unità da 1,5 ml) e Toujeo DoubleStar (penna pre-riempita/900 unità)

da 3 ml).

- L'incremento della dose in Toujeo SoloStar è di una unità e l'incremento della dose in DoubleStar è di 2 unità.
- La dose erogata è quella mostrata nella finestrella della dose.

Il materiale educativo per i pazienti/chi li assiste (opuscolo per il paziente) deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Una descrizione dettagliata delle modalità utilizzate per l'autosomministrazione dell'insulina glargine:
  - l'insulina glargine 100 unità/ml e l'insulina glargine 300 unità/ml (ToujeoSoloStar e Toujeo DoubleStar ) non sono bioequivalenti e quindi non sono interscambiabili senza un aggiustamento della dose.
  - Il passaggio da una terapia insulinica ad un'altra deve essere fatto solamente quando prescritto dal proprio medico
  - La nuova dose raccomandata dal proprio medico deve essere sempre seguita
  - La glicemia deve essere strettamente monitorata durante il passaggio e nelle prime settimane successive.
  - I pazienti devono consultare il medico per ulteriori informazioni.
  - I pazienti devono segnalare errori terapeutici o qualsiasi effetto indesiderato. Dettagli per la segnalazione nazionale aggiunti a livello di paese.
  - L'insulina glargine 300 unità/ml è disponibile in due diverse presentazioni:

Toujeo SoloStar (penna pre-riempita/450 unità da 1,5 ml) e Toujeo DoubleStar (penna pre-riempita/900 unità da 3 ml). L'incremento della dose in Toujeo SoloStar è di una unità e l'incremento della dose in Toujeo DoubleStar è di 2 unità. La dose erogata è quella mostrata nella finestrella della dose.

I destinatari e le modalità della distribuzione di tutti questi materiali sono da concordare a livello di Stato Membro. Il titolare AIC deve concordare il testo finale e il contesto del materiale educativo per l'operatore sanitario e i pazienti insieme ad un piano di comunicazione, con la Autorità Nazionali Competenti in ogni Stato Membro prima del lancio del medicinale.

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