



**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 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 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 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;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determinazione direttoriale n. 257/2020 del 13 marzo 2020, recante: "Conferma dei provvedimenti di delega" per la adozione di provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della Legge 08 novembre 2012 n. 189", già conferita alla Dott.ssa Giuseppa Pistrutto al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 30 ottobre 2019 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 settembre al 30 settembre 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 06 – 08 novembre 2019;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 23/04/2020 (protocollo MGR/0045901/P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale DEFERASIROX MYLAN (deferasirox);

DETERMINA

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

- DEFERASIROX MYLAN

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.

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, 23/04/2020

Il Dirigente
(Dott.ssa Giuseppa Pistritto)

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 registrazione

DEFERASIROX MYLAN

Codice ATC - Principio Attivo: V03AC03 - deferasirox

Titolare: MYLAN S.A.S.

Cod. Procedura EMEA/H/C/005014

GUUE 30/10/2019

Indicazioni terapeutiche

Deferasirox Mylan è indicato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (≥ 7 mL/kg/mese di globuli rossi concentrati), in pazienti con beta talassemia major di età pari o superiore a 6 anni.

Deferasirox Mylan è indicato anche per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata, nei seguenti gruppi di pazienti:

- in pazienti pediatrici, di età compresa tra 2 e 5 anni, con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (≥ 7 mL/kg/mese di globuli rossi concentrati),
- in pazienti adulti e pediatrici, di età pari o superiore a 2 anni, con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni non frequenti (< 7 mL/kg/mese di globuli rossi concentrati),
- in pazienti adulti e pediatrici, di età pari o superiore a 2 anni, con altre anemie

Deferasirox Mylan è indicato anche per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro che richiede terapia chelante quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata in pazienti, di età pari e superiore a 10 anni, con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti.

Modo di somministrazione

Tutti i riferimenti alla formulazione in compresse dispersibili nell'RCP si riferiscono alle compresse dispersibili del medicinale di riferimento.

Il trattamento con Deferasirox Mylan deve essere iniziato e mantenuto da medici esperti nel trattamento del sovraccarico cronico di ferro.

Per uso orale.

Le compresse rivestite con film devono essere deglutite intere con un po' di acqua. Per i pazienti che non riescono a ingerire le compresse intere, le compresse rivestite con film possono essere frantumate e somministrate spargendo la dose completa su cibo morbido, ad esempio yogurt o passata di mela (purea di mela). La dose deve essere consumata immediatamente e completamente, e non conservata per un utilizzo futuro.

Le compresse rivestite con film devono essere assunte una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora, e possono essere assunte a stomaco vuoto o con un pasto leggero (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Confezioni autorizzate:

EU/1/19/1386/001	AIC:048252011	/E	In base 32:	1G0K3C
90 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PVDC/ALLUMINIO) - 30 COMPRESSE				
EU/1/19/1386/002	AIC:048252023	/E	In base 32:	1G0K3R
90 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PVDC/ALLUMINIO) - 30 X 1 COMPRESSE (MONODOSE)				
EU/1/19/1386/003	AIC:048252035	/E	In base 32:	1G0K43
90 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PVDC/ALLUMINIO) - 90 COMPRESSE				
EU/1/19/1386/004	AIC:048252047	/E	In base 32:	1G0K4H
90 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 90 COMPRESSE				
EU/1/19/1386/005	AIC:048252050	/E	In base 32:	1G0K4L
90 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 300 COMPRESSE				
EU/1/19/1386/006	AIC:048252062	/E	In base 32:	1G0K4Y
180 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PVDC/ALLUMINIO) - 30 COMPRESSE				
EU/1/19/1386/007	AIC:048252074	/E	In base 32:	1G0K5B
180 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PVDC/ALLUMINIO) - 30 X 1 COMPRESSE (MONODOSE)				
EU/1/19/1386/008	AIC:048252086	/E	In base 32:	1G0K5Q
180 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PVDC/ALLUMINIO) - 90 COMPRESSE				
EU/1/19/1386/009	AIC:048252098	/E	In base 32:	1G0K62
180 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 90 COMPRESSE				
EU/1/19/1386/010	AIC:048252100	/E	In base 32:	1G0K64
180 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 300 COMPRESSE				
EU/1/19/1386/011	AIC:048252112	/E	In base 32:	1G0K6J
360 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PVDC/ALLUMINIO)				

- 30 COMPRESSE

EU/1/19/1386/012 AIC:048252124 /E In base 32: 1G0K6W
360 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PVDC/ALLUMINIO)
- 30 X 1 COMPRESSE (MONODOSE)

EU/1/19/1386/013 AIC:048252136 /E In base 32: 1G0K78
360 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PVDC/ALLUMINIO)
- 90 COMPRESSE

EU/1/19/1386/014 AIC:048252148 /E In base 32: 1G0K7N
360 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PVDC/ALLUMINIO)
- 300 COMPRESSE

EU/1/19/1386/015 AIC:048252151 /E In base 32: 1G0K7R
360 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 90
COMPRESSE

EU/1/19/1386/016 AIC:048252163 /E In base 32: 1G0K83
360 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - FLACONE (HDPE) - 300
COMPRESSE

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 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).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di Deferasirox Mylan in ogni Stato membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educativo, incluse le comunicazioni ai media, le modalità di distribuzione, e ogni altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di informare gli operatori sanitari e i pazienti al fine di minimizzare i rischi di:

- Mancato rispetto della posologia e del monitoraggio biologico
- Errori terapeutici dovuti al passaggio tra le formulazioni disponibili in commercio da parte di diversi titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (compresse dispersibili e compresse rivestite con film o granulato).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, al lancio, in ogni Stato membro dove Deferasirox Mylan è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti che sono potenziali prescrittori, dispensatori e utilizzatori di Deferasirox Mylan siano dotati del seguente pacchetto educativo:

- Materiale educativo per il medico
- Pacchetto informativo per il paziente

Dopo il lancio devono essere effettuate ulteriori distribuzioni periodiche, in particolare dopo modifiche sostanziali delle informazioni di sicurezza del prodotto che giustifichino aggiornamenti del materiale educativo.

Il materiale educativo per il medico deve comprendere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La guida per gli operatori sanitari

La Guida per gli operatori sanitari deve comprendere i seguenti elementi chiave:

- Descrizione delle formulazioni disponibili di deferasirox in commercio (es. , compresse dispersibili, compresse rivestite con film e granulato)
 - o Diverso regime posologico
 - o Diverse condizioni di somministrazione
 - o Tabella di conversione delle dosi quando si cambia da una formulazione all'altra
- Le dosi raccomandate e le regole per l'inizio del trattamento - La necessità di monitorare la ferritina sierica mensilmente
- La necessità di monitorare la creatinina sierica
- Che in alcuni pazienti deferasirox causa aumenti della creatinina sierica
 - o La necessità di monitorare la creatinina sierica
 - Due volte prima di iniziare il trattamento
 - Ogni settimana durante il primo mese dopo l'inizio del trattamento e dopo la modifica della terapia
 - Successivamente una volta al mese
 - o La necessità di ridurre di 10 mg/kg la dose se l'aumento della creatinina sierica:
 - Adulti: >33% al di sopra del basale e clearance della creatinina < del limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN) (90 ml/min)
 - Pazienti pediatrici: sia > del limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN) sia la clearance della creatinina scende < LLN in due visite consecutive.
 - o La necessità di interrompere il trattamento dopo una riduzione della dose se l'aumento della creatinina sierica:
 - Adulti e pazienti pediatrici: rimane >33% al di sopra del basale o la clearance della creatinina < LLN (90 ml/min)
 - o La necessità di considerare una biopsia renale:

- Quando la creatinina sierica è elevata e se sono state notate altre anomalie (come proteinuria, evidenze della sindrome di Fanconi).
- L'importanza di misurare la clearance della creatinina
- Breve panoramica dei metodi utilizzati per la misurazione della clearance della creatinina
- Che un aumento delle transaminasi sieriche può insorgere in pazienti trattati con Deferasirox Mylan
 - o La necessità di esami per la funzione epatica prima della prescrizione, quindi mensilmente o più frequentemente, se indicato clinicamente
 - o Non prescrivere a pazienti con grave malattia epatica preesistente
 - o La necessità di interrompere il trattamento se si è osservato un aumento persistente e progressive degli enzimi epatici.
- La necessità di esami uditivi ed oftalmici ogni anno
- La necessità di una tabella di riferimento che evidenzia i valori della creatinina sierica, della clearance della creatinina, della proteinuria, degli enzimi epatici, della ferritina prima dell'inizio del trattamento, come:

Prima dell'inizio del trattamento	
Creatinina sierica Giorno - X	Valore 1
Creatinina sierica Giorno – Y	Valore 2

X e Y sono i giorni (da determinare) di quando devono essere effettuate le determinazioni prima dell'inizio della terapia.

- Un'avvertenza sul rischio di un eccesso di chelazione e sulla necessità di un controllo rigoroso dei livelli di ferritina sierica e della funzione renale ed epatica.
- Le regole per l'aggiustamento e l'interruzione della dose di trattamento quando viene raggiunta la concentrazione di ferritina sierica +/- ferro epatico desiderata.
- Raccomandazioni per il trattamento delle sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti (NTDT):
 - o Informazione che un solo ciclo di trattamento è proposto per i pazienti con NTDT
 - o Un'avvertenza sulla necessità di un controllo più rigoroso della concentrazione del ferro epatico e della ferritina sierica nella popolazione pediatrica
 - o Un'avvertenza sulle conseguenze di sicurezza attualmente non note di un trattamento a lungo termine nella popolazione pediatrica

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- Il foglio illustrativo per il paziente
- La guida per il paziente

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

- o Informazione sulla necessità di effettuare controlli regolari, e quando devono essere effettuati, della creatinina sierica, clearance della creatinina, della proteinuria, degli enzimi epatici, della ferritina
- o Informazione che nel caso intervengano anomalie renali significative potrebbe essere considerata la biopsia renale
- o Disponibilità di diverse formulazioni orali (es. , compresse dispersibili, compresse rivestite con film e granulato) e le principali differenze associate a queste

formulazioni (come diverso regime posologico, diverse condizioni di somministrazione in particolare con il cibo).

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 - ematologo (RNRL).