



**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 decreto legislativo 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, così 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 recante: "Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) in attuazione dell'art. 17, comma 10 del decreto legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche" e s.m.i.;

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) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 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 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 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;

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 determina 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 Pistritto al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 25 settembre 2020 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 agosto al 31 agosto 2020 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

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 – 15 – 16 ottobre 2020;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 24/11/2020 (protocollo MGR/0131947/P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale GENCEBOK (caffaina citrato);

DETERMINA

La confezione del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredata di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- GENCEBOK

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata 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 decreto legislativo n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina 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 decreto legislativo n. 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, 25/11/2020

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.

Farmaco di nuova registrazione**GENCEBOK****Codice ATC - Principio Attivo: N06BC01 Caffaina citrato****Titolare: GENNISIUM PHARMA****Cod. Procedura EMEA/H/C/005435/0000****GUUE 25/09/2020****Indicazioni terapeutiche**

Tattamento dell'apnea primaria nei neonati prematuri.

Modo di somministrazione

Il trattamento con caffeina citrato deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto in cure intensive neonatali. Il trattamento deve essere somministrato soltanto presso un'unità di cure intensive neonatali dotata di attrezzature idonee per la sorveglianza ed il monitoraggio dei pazienti.

Caffeina citrato può essere somministrata sia mediante infusione endovenosa sia per via orale. Il medicinale non deve essere somministrato per iniezione intramuscolare, sottocutanea, intratecale o intraperitoneale.

Quando somministrata per via endovenosa, caffeina citrato deve essere somministrata mediante un'infusione endovenosa controllata, soltanto attraverso una pompa per infusione a siringa o altro dispositivo per infusione ad erogazione dosata. Caffeina citrato può essere usata sia non diluita sia diluita in soluzioni sterili per infusione quali glucosio 50 mg/ml (5%), cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o calcio gluconato 100 mg/ml (10%) immediatamente dopo il prelievo dalla fiala (vedere paragrafo 6.6).

Confezioni autorizzate:

EU/1/20/1465/001 AIC:048989014 /E In base 32: 1GR0UQ
10 MG / ML - SOLUZIONE PER INFUSIONE - PER SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA E ORALE
FLACONCINO (VETRO) 1 ML - 50 FLACONCINI

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 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).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà con le autorità nazionali competenti il testo finale per un cartello da esporre nelle unità di terapia intensiva neonatale. Tale cartello dovrà indicare gli elementi chiave seguenti e dovrà essere fornito a tutte le unità di terapia intensiva neonatale dove si prevede l'uso del medicinale al suo lancio:

- Gencebok è utilizzato per il trattamento dell'apnea primaria
- il trattamento con Gencebok deve essere effettuato presso un'unità di terapia intensiva neonatale e deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto in terapia intensiva neonatale
- dettagli circa le dosi di carico e di mantenimento; possibilità che si verifichi un accumulo di caffeina nei neonati prematuri a causa della sua lunga emivita
- la dose di caffeina espressa come caffeina base corrisponde alla metà della dose di caffeina espressa come caffeina citrato (10 mg di caffeina citrato corrispondono a 5 mg di caffeina base); le prescrizioni devono indicare con chiarezza che viene somministrata caffeina citrato
- Gencebok contiene 10 mg di caffeina citrato, equivalenti a 5 mg di caffeina base, e deve essere somministrato secondo il seguente regime posologico:

	Dose di caffeina citrato (volume)	Dose di caffeina citrato (mg/kg di peso corporeo)	Via di somministrazione	Frequenza
Dose di carico	2,0 ml/kg di peso corporeo	20 mg/kg di peso corporeo	Infusione endovenosa (in un arco di 30 minuti)	Una volta soltanto
Dose di mantenimento *	0,5 ml/kg di peso corporeo	5 mg/kg di peso corporeo	Infusione endovenosa (in un arco di 10 minuti) o somministrazione orale	Ogni 24 ore *

* Con inizio 24 ore dopo la dose di carico

- il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della fiala ed eventuali residui di prodotto non utilizzato rimasti nella fiala devono essere smaltiti
- può essere necessario determinare i livelli plasmatici basali a causa di un aumentato rischio di tossicità del prodotto se:
 - o il neonato è stato precedentemente trattato con teofillina
 - o la madre ha consumato notevoli quantità di caffeina prima del parto o dell'allattamento
- caffeina e teofillina non devono essere somministrate contemporaneamente
- in caso di uso concomitante di caffeina e doxapram, il paziente deve essere monitorato attentamente
- possono essere necessari un ulteriore monitoraggio della caffeina plasmatica ed un aggiustamento del dosaggio in situazioni a rischio quali nel caso di neonati prematuri:
 - o con epatite colestatica
 - o con compromissione renale significativa
 - o con disturbi convulsivi
 - o con cardiopatia
 - o con età gestazionale inferiore a 28 settimane e/o peso corporeo <1000 g specialmente se nutriti per via parenterale
 - o trattati contemporaneamente con medicinali di cui sia nota l'interferenza nel metabolismo della caffeina
- è possibile l'insorgenza di disturbi cardiaci (incluse aritmie) nei neonati con una patologia cardiaca pre-esistente
- tutti gli effetti indesiderati di cui si sospetta la presenza devono essere segnalati secondo quanto previsto dalle relative disposizioni nazionali
- in particolare, in caso di sospetto di convulsioni, attacchi epilettici, enterocolite necrotizzante, segni e sintomi di astinenza da caffeina, diminuzione anomala dal punto di vista medico della crescita ponderale o interazioni con altri medicinali che si sospetta possano essere associati all'uso di caffeina citrato, questi devono essere segnalati a <inserire il nome e l'indirizzo locali di Gennisium Pharma.

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).