



**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 26 febbraio 2021 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 gennaio al 31 gennaio 2021 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 17-18-19 marzo 2021;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 8.3.2019 (protocollo MGR/27036/P) e successiva rettifica (protocollo MGR/52176/P del 9.5.2019), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale XARELTO (rivaroxaban);

DETERMINA

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

- XARELTO

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 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, 29/03/2021

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.

Nuove confezioni

XARELTO

Codice ATC - Principio Attivo: B01AF01 Rivaroxaban

Titolare: BAYER AG

Cod. Procedura EMEA/H/C/000944/X/0074/G

GUUE 26/02/2021



Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e prevenzione delle recidive di TEV nei neonati a termine, nei lattanti e bambini piccoli, nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni dopo almeno 5 giorni di trattamento anticoagulante parenterale iniziale.

Modo di somministrazione

Xarelto è per uso orale.

La sospensione orale deve essere assunta con l'alimentazione o con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

Per dettagli sulla preparazione e la somministrazione della sospensione orale vedere paragrafo 6.6.

La sospensione orale può essere somministrata tramite sonda nasogastrica o gastrica (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

Ogni dose deve essere immediatamente seguita dall'assunzione di una porzione tipica di liquidi. Questa porzione tipica può includere il volume di liquido usato per l'alimentazione. Nel caso in cui il paziente sputi immediatamente la dose o vomiti entro 30 minuti dall'assunzione della dose, deve essere somministrata una nuova dose. Se il paziente, però, vomita più di 30 minuti dopo la dose, questa non deve essere risomministrata e la dose successiva deve essere assunta come previsto.

Se la sospensione orale non è immediatamente disponibile, quando sono prescritte dosi di 15 mg o 20 mg di rivaroxaban, è possibile frantumare la compressa da 15 mg o da 20 mg e mescolarla con acqua o purea di mele immediatamente prima dell'uso e somministrarla per via orale (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

Confezioni autorizzate:

EU/1/08/472/050 AIC:038744506 /E In base 32: 14YDFU
1 MG / ML - GRANULI PER SOSPENSIONE ORALE - USO ORALE - FLACONE (VETRO) 2,625 G - 1 FLACONE + 2 SIRINGHE ORALI DA 1 ML + 1 SIRINGA DA 50 ML + 1 ADATTATORE PER IL FLACONE

EU/1/08/472/051 AIC:038744518 /E In base 32: 14YDG6
1 MG / ML - GRANULI PER SOSPENSIONE ORALE - USO ORALE - FLACONE (VETRO) 5,25 G - 1 FLACONE + 2 SIRINGHE ORALI DA 5 ML + 2 SIRINGHE DA 10 ML + 1 SIRINGA DA 100 ML + 1 ADATTATORE PER IL

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 deve fornire prima del lancio un materiale educativo da inviare a tutti i medici che ci si aspetta possano prescrivere/utilizzare Xarelto.

Il materiale educativo ha lo scopo di accrescere la consapevolezza sui potenziali rischi di sanguinamento durante il trattamento con Xarelto, e di fornire una guida su come gestire questi rischi.

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La Guida alla Prescrizione
- La Tessera per il Paziente [testo incluso nell'Allegato III]
- La Tessera per il Paziente (Xarelto granuli per sospensione orale) [testo incluso nell'Allegato III]

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e l'aspetto grafico della Guida alla prescrizione, oltre al piano di comunicazione, con l'autorità competente di ogni stato membro prima della distribuzione del materiale educativo sul territorio.

La Guida alla prescrizione deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Dettagli sulla popolazione potenzialmente a più alto rischio di sanguinamento
- Raccomandazioni per la riduzione della dose nella popolazione a rischio
- Indicazioni sul passaggio da o verso il trattamento con rivaroxaban
- La necessità di assumere le compresse da 15 e 20 mg con del cibo
- Gestione delle situazioni di sovradosaggio
- Uso dei test di coagulazione ed interpretazione dei risultati
- L'informazione che tutti i pazienti devono essere sensibilizzati su:
 - Segni o sintomi di sanguinamento, e quando è necessario rivolgersi ad un operatore sanitario
 - Importanza dell'aderenza al trattamento prescritto
 - Necessità di assumere le compresse da 15 e 20 mg con del cibo
 - Necessità che il paziente porti sempre con sé la tessera che è presente in ogni confezione
 - L'importanza che il paziente informi gli operatori sanitari che sta assumendo Xarelto, nel caso debba subire un intervento od una procedura invasiva.
- Che tutti i genitori/caregiver di pazienti pediatrici e tutti i pazienti pediatrici trattati con Xarelto granuli per sospensione orale devono essere consigliati riguardo:
 - ricostituzione e dosaggio della sospensione orale

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve anche fornire una Tessera

per il paziente in ogni confezione di medicinale, il cui testo è incluso nell'Allegato III.

Per assicurare la corretta ricostituzione ed il corretto uso di Xarelto granuli, un video di formazione per gli operatori sanitari e per i caregiver sarà reso disponibile dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in formato elettronico sulla pagina web aziendale (secondo i requisiti locali del paese). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio invia le notifiche ai potenziali prescrittori in linea con il piano di comunicazione concordato con l'autorità nazionale competente, specificando l'ubicazione del video di formazione, la necessità di formazione e la documentazione della formazione.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Programma di studio post autorizzativo con lo scopo di analizzare la sicurezza di rivaroxaban nella prevenzione secondaria della sindrome coronarica acuta (SCA) al di fuori delle condizioni dello studio clinico, in riferimento specialmente alla frequenza, gravità, gestione ed esito degli eventi di sanguinamento in tutta la popolazione e in	<ul style="list-style-type: none">• Relazione delle analisi ad interim forniti annualmente a partire dal Q4 2015 fino al termine del programma di studio.• Relazione finale dello studio presentato entro Q4 2020.
particolare nei pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento. Tale programma è costituito dai rimanenti studi qui riportati: <ul style="list-style-type: none">• Drug Utilisation e Outcome Studies condotti nel Regno Unito (UK), Germania, Paesi Bassi e Svezia• Specialist Cohort Event Monitoring (SCEM) ACS Study Con la presentazione della relazione finale dell'ultimo studio del programma, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve fornire una panoramica e una discussione, rispetto ai pazienti con SCA, dei risultati di tutti gli studi del programma.	

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: individuati dalle regioni (RRL).