



**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 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 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 della Commissione 712/2012 di modifica del Regolamento (CE) 1234/2008 del 24 novembre 2008 riguardante "La variazione dei termini per la adozione delle decisioni della Commissione per la autorizzazione alla immissione in commercio dei farmaci per uso umano";

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;

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 del Direttore Generale del 12 agosto 2021, n. 960, con la quale è stato conferito alla Dott.ssa Adriana Ammassari l'incarico dirigenziale di livello non generale dell'Ufficio Procedure centralizzate, di durata triennale;

Vista la determinazione STDG n. 973 del 18.8.2021 di conferimento alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, ai sensi dell'art. 16, comma 1, lett. d) del decreto legislativo n. 165 del 2001 e dell'art. 10, comma 2, lettera e) del D.M. n. 245/2004 citati, 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 per il periodo di durata dell'incarico conferitole ai sensi della determinazione n. 960/2021.

Vista la Opinione positiva del CHMP EMA del 10 giugno 2021 (EMA/CHMP/299471/2021) di approvazione della variazione EMEA/H/C/003956/II/0046/G che ha modificato la autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale ACCOFIL aggiungendo due nuove presentazioni;

Vista la istanza della azienda titolare pervenuta a questa Agenzia il 09.02.2022 prot. n. 34973/A del 23.3.2022 con la quale viene richiesta la autorizzazione alla immissione in commercio delle nuove confezioni del farmaco ACCOFIL (Numero europeo di presentazioni dalla EU/1/14/946/019 alla EU/1/14/946/036, nelle more della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea;

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 9, 10 e 11 marzo 2022;

Visti gli atti di ufficio:

DETERMINA

Nelle more della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea, le nuove confezioni del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- ACCOFIL

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, 25/03/2022

Il Dirigente
(Dott. Adriana Ammassari)

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

ACCOFIL

Codice ATC - Principio Attivo: L03AA02 Filgrastim

Titolare: ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.

Cod. Procedura EMEA/H/C/003956/II/0046/G

Indicazioni terapeutiche

Confezioni dalla 019 alla 027

Accofil è indicato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo e considerati ad alto rischio di neutropenia severa prolungata.

La sicurezza e l'efficacia di Accofil sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

Accofil è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).

Nei pazienti, bambini o adulti, con neutropenia congenita severa, ciclica o idiopatica, con conta assoluta di neutrofili (ANC) di $\leq 0,5 \times 10^9 /L$ e anamnesi di infezioni severe o ricorrenti, la somministrazione a lungo termine di Accofil è indicata per incrementare la conta di neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni.

Accofil è indicato per il trattamento della neutropenia persistente (ANC inferiore o uguale a $1,0 \times 10^9/L$) in pazienti con infezione avanzata da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni per la gestione della neutropenia sono inadeguate.

Confezioni dalla 028 alla 036

Accofil è indicato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di

neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo e considerati ad alto rischio di neutropenia severa prolungata.

La sicurezza e l'efficacia di Accofil sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

Accofil è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).

Nei pazienti, bambini o adulti, con neutropenia congenita severa, ciclica o idiopatica, con conta assoluta di neutrofili (ANC) di $\leq 0,5 \times 10^9$ /L e anamnesi di infezioni severe o ricorrenti, la somministrazione a lungo termine di Accofil è indicata per incrementare la conta di neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni.

Accofil è indicato per il trattamento della neutropenia persistente (ANC inferiore o uguale a $1,0 \times 10^9$ /L) in pazienti con infezione avanzata da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni per la gestione della neutropenia sono inadeguate.

Modo di somministrazione

Confezioni dalla 019 alla 027

La terapia con Accofil deve essere effettuata unicamente in collaborazione con un centro oncologico con esperienza nel trattamento con il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e in campo ematologico, e che disponga delle attrezzature diagnostiche necessarie. Le procedure di mobilitazione e aferesi devono essere effettuate in collaborazione con un centro di oncologia-ematologia con esperienza adeguata nel campo e presso il quale possa essere correttamente effettuato il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche.

La siringa preriempita Accofil 12 MU / 0,2 mL è appositamente progettata per consentire una somministrazione di dosi uguali o inferiori a 12MU in pazienti pediatrici. La siringa presenta una scala graduata (tacche maggiori a 0,1 mL e tacche minori a 0,025 mL fino a 1,0 mL) necessaria per misurare accuratamente dosi di Accofil equivalenti o inferiori a 12MU in funzione della posologia individuale dei pazienti pediatrici.

Chemioterapia citotossica

Filgrastim può essere somministrato tramite iniezione sottocutanea quotidiana o in alternativa come infusione endovenosa quotidiana diluita in glucosio 50 (5%) mg/mL in 30 minuti. Per ulteriori istruzioni sulla diluizione prima della infusione vedere il paragrafo 6.6. La via sottocutanea è preferita nella maggior parte dei casi. Vi è qualche evidenza da uno studio di somministrazione in dose singola che la somministrazione endovenosa può abbreviare la durata dell'effetto. La rilevanza clinica di questo dato in caso di somministrazione multipla non è chiara. La scelta della via di somministrazione deve

dipendere dalle condizioni cliniche individuali.

Pazienti trattati con terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Filgrastim viene somministrato mediante infusione endovenosa di breve durata di 30 minuti, o per via sottocutanea o endovenosa per infusione continua di 24 ore, in ogni caso, dopo diluizione in 20 mL di glucosio (5%) soluzione di 50 mg/mL. Per ulteriori informazioni riguardo alla diluizione con soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) prima dell'infusione vedere il paragrafo 6.6.

Pazienti con mobilizzazione delle PBPC

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC quando usato in monoterapia:

Filgrastim può essere somministrato come infusione continua sottocutanea della durata di 24 ore oppure come iniezione sottocutanea.

Per le infusioni, filgrastim deve essere diluito in 20 mL di soluzione di glucosio al 5% (vedere il paragrafo 6.6).

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC nei donatori sani prima del trapianto delle PBPC allogeniche

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

In pazienti con NCS

Per neutropenia congenita, idiopatica o ciclica, filgrastim deve essere somministrato per via sottocutanea.

In pazienti con infezione da HIV

Per il recupero della neutropenia e il mantenimento della conta dei neutrofili normale in pazienti con infezione da HIV, filgrastim viene somministrato per via sottocutanea.

Confezioni dalla 028 alla 036

La terapia con Accofil deve essere effettuata unicamente in collaborazione con un centro oncologico con esperienza nel trattamento con il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e in campo ematologico, e che disponga delle attrezzature diagnostiche necessarie. Le procedure di mobilizzazione e aferesi devono essere effettuate in collaborazione con un centro di oncologia-ematologia con esperienza adeguata nel campo e presso il quale possa essere correttamente effettuato il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche.

La siringa preriempita Accofil 70 MU/0,73 mL è appositamente progettata per consentire la somministrazione di dosi di Filgrastim di 10 µg/kg/die in pazienti adulti, minimizzando il numero di somministrazioni richieste con più siringhe preriempite da 30 MU/0,5 mL e 48 MU/0,5 mL nei seguenti ambiti:

- Mobilizzazione di cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC) non correlate a chemioterapia per trapianto autologo di PBPC
- Mobilizzazione delle PBPC a seguito di chemioterapia mielosoppressiva
- Per la mobilizzazione delle PBPC in volontari sani per l'uso nel trapianto di PBPC allogeniche
- Per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo

Chemioterapia citotossica

Filgrastim può essere somministrato tramite iniezione sottocutanea quotidiana o in alternativa come infusione endovenosa quotidiana diluita in glucosio 50 (5%) mg/mL in 30 minuti. Per ulteriori istruzioni sulla diluizione prima della infusione vedere il paragrafo 6.6. La via sottocutanea è preferita nella maggior parte dei casi. Vi è qualche evidenza da uno studio di somministrazione in dose singola che la somministrazione endovenosa può abbreviare la durata dell'effetto. La rilevanza clinica di questo dato in caso di somministrazione multipla non è chiara. La scelta della via di somministrazione deve dipendere dalle condizioni cliniche individuali.

Pazienti trattati con terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo

Filgrastim viene somministrato mediante infusione endovenosa di breve durata di 30 minuti, o per via sottocutanea o endovenosa per infusione continua di 24 ore, in ogni caso, dopo diluizione in 20 mL di glucosio (5%) soluzione di 50 mg/mL. Per ulteriori informazioni riguardo alla diluizione con soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) prima dell'infusione vedere il paragrafo 6.6.

Pazienti con mobilizzazione delle PBPC

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC in monoterapia:

Filgrastim può essere somministrato come infusione continua sottocutanea della durata di 24 ore oppure come iniezione sottocutanea.

Per le infusioni, filgrastim deve essere diluito in 20 mL di soluzione di glucosio al 5% (vedere il paragrafo 6.6).

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC in seguito a chemioterapia mielosoppressiva

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC nei donatori sani prima del trapianto delle PBPC allogeniche

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Pazienti con NCS

Per neutropenia congenita, idiopatica o ciclica, filgrastim deve essere somministrato per via sottocutanea.

Pazienti con infezione da HIV

Per il recupero della neutropenia e il mantenimento della conta dei neutrofili normale in pazienti con infezione da HIV, filgrastim viene somministrato per via sottocutanea.

Confezioni autorizzate:

EU/1/14/946/019	AIC:043615196	/E	In base 32:	01M0YW
12 MU / 0,2 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 0,2 ml - 1 siringa preriempita + 1 tampone imbevuto di alcol				
EU/1/14/946/020	AIC:043615208	/E	In base 32:	01M0Z8
12 MU / 0,2 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 0,2 ml - 3 siringhe preriempite + 3 tamponi imbevuti di alcol				
EU/1/14/946/021	AIC:043615210	/E	In base 32:	01M0ZB
12 MU / 0,2 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 0,2 ml - 5 siringhe preriempite + 5 tamponi imbevuti di alcol				
EU/1/14/946/022	AIC:043615222	/E	In base 32:	01M0ZQ
12 MU / 0,2 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 0,2 ml - 10 siringhe preriempite + 10 tamponi imbevuti di alcol				
EU/1/14/946/023	AIC:043615234	/E	In base 32:	01M102
12 MU / 0,2 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con copriago 0,2 ml - 1 siringa preriempita + 1 tampone imbevuto di alcol				
EU/1/14/946/024	AIC:043615246	/E	In base 32:	01M10G
12 MU / 0,2 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con copriago 0,2 ml - 3 siringhe preriempite + 3 tamponi imbevuti di alcol				
EU/1/14/946/025	AIC:043615259	/E	In base 32:	01M10V
12 MU / 0,2 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con copriago 0,2 ml - 5 siringhe preriempite + 5 tamponi imbevuti di alcol				
EU/1/14/946/026	AIC:043615261	/E	In base 32:	01M10X
12 MU / 0,2 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con copriago 0,2 ml - 7 siringhe preriempite + 7 tamponi imbevuti di alcol				
EU/1/14/946/027	AIC:043615273	/E	In base 32:	001M11
12 MU / 0,2 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) con copriago 0,2 ml - 10 siringhe preriempite + 10 tamponi imbevuti di alcol				
EU/1/14/946/028	AIC:043615285	/E	In base 32:	01M11P
70 MU / 0,73 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 0,73 ml - 1 siringa preriempita + 1 tampone imbevuto di alcol				
EU/1/14/946/029	AIC:043615297	/E	In base 32:	01M121
70 MU / 0,73 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriempita (vetro) 0,73 ml - 3 siringhe preriempite + 3 tamponi imbevuti di alcol				
EU/1/14/946/030	AIC:043615309	/E	In base 32:	01M12F

70 MU / 0,73 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa

preriemplita (vetro) 0,73 ml - 5 siringhe preriempite + 5 tamponi imbevuti di alcol

EU/1/14/946/031 AIC:043615311 /E In base 32: 01M12H

70 MU / 0,73 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriemplita (vetro) 0,73 ml - 10 siringhe preriempite + 10 tamponi imbevuti di alcol

EU/1/14/946/032 AIC:043615323 /E In base 32: 01M12V

70 MU / 0,73 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriemplita (vetro) con copriago 0,73 ml - 1 siringa preriemplita + 1 tampone imbevuto di alcol

EU/1/14/946/033 AIC:043615335 /E In base 32: 01M137

70 MU / 0,73 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriemplita (vetro) con copriago 0,73 ml - 3 siringhe preriempite + 3 tamponi imbevuti di alcol

EU/1/14/946/034 AIC:043615347 /E In base 32: 01M13M

70 MU / 0,73 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriemplita (vetro) con copriago 0,73 ml - 5 siringhe preriempite + 5 tamponi imbevuti di alcol

EU/1/14/946/035 AIC:043615350 /E In base 32: 01M13Q

70 MU / 0,73 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriemplita (vetro) con copriago 0,73 ml - 7 siringhe preriempite + 7 tamponi imbevuti di alcol

EU/1/14/946/036 AIC:043615362 /E In base 32: 01M142

70 MU / 0,73 ml - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso endovenoso o uso sottocutaneo - siringa preriemplita (vetro) con copriago 0,73 ml - 10 siringhe preriempite + 10 tamponi imbevuti di alcol

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo, ematologo (RRL).