

**UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE****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**

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 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 Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 31 agosto 2022 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° luglio 2022 al 31 luglio 2022 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 7, 8 e 9 settembre 2022;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 16 settembre 2022 (protocollo 00105797/P-16/09/2022-AIFA_UMGR-P), con la quale è stato autorizzato l'aggiornamento del materiale educativo del prodotto medicinale RINVOQ (upadacitinib) già approvato (protocollo del 8 settembre 2021 protocollo n. 0105064/P-08/09/2021-AIFA-UMGR-P);

DETERMINA

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

- RINVOQ

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, 06/10/2022

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

RINVOQ

Codice ATC - Principio Attivo: L04AA44 - Upadacitinib

Titolare: ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG

Cod. Procedura: EMEA/H/C/004760/X/0012/G

GUUE 31/08/2022



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

Artrite reumatoide

RINVOQ è indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). RINVOQ può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.

Artrite psoriasica

RINVOQ è indicato nel trattamento dell'artrite psoriasica attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più DMARD. RINVOQ può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.

Spondilite anchilosante

RINVOQ è indicato nel trattamento della spondilite anchilosante attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Dermatite atopica

RINVOQ è indicato nel trattamento della dermatite atopica da moderata a severa negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni eleggibili alla terapia sistemica.

Colite ulcerosa

RINVOQ è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da colite ulcerosa attiva da moderata a severa che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.

Modo di somministrazione

Il trattamento con upadacitinib deve essere iniziato e monitorato da medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di condizioni per le quali upadacitinib è indicato.

RINVOQ deve essere assunto per via orale una volta al giorno con o senza cibo e può essere assunto in qualsiasi momento della giornata. Al fine di garantire che l'intera dose venga assunta in modo corretto, le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere divise, frantumate o masticate.

Confezioni autorizzate:

EU/1/19/1404/010 AIC: 048399101 /E In base 32: 1G50RX

45 mg - Compresa a rilascio prolungato - Uso orale - blister (PVC/PE/PCTFE/alu) - 28 compresse

EU/1/19/1404/011 AIC: 048399113 /E In base 32: 1G50S9

45 mg - Compresa a rilascio prolungato - Uso orale - Flacone (HDPE) - 28 compresse

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

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

I requisiti per la presentazione dei 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**

Prima del lancio di RINVOQ in ogni Stato Membro, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve concordare con l’Autorità Nazionale Competente il contenuto ed il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

L’obiettivo del programma è quello di aumentare la consapevolezza di medici e pazienti sui rischi di infezioni gravi ed opportunistiche inclusi tubercolosi, herpes zoster, malformazione fetale (rischio per la gravidanza), MACE e eventi tromboembolici (TEV) e su come gestirli.

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve assicurarsi che in ogni Stato Membro in cui è commercializzato RINVOQ, tutti gli operatori sanitari ed i pazienti/coloro che si prendono cura dei pazienti che potrebbero prescrivere, dispensare o usare RINVOQ abbiano accesso a/ricevano il seguente pacchetto educativo:

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La Guida per gli operatori sanitari
- Scheda di Allerta per il Paziente (PAC)

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

- Testo introduttivo generale che indica che l’opuscolo per gli operatori sanitari contiene informazioni importanti per supportare la discussione con i pazienti quando si prescrive upadacitinib. L’opuscolo deve fornire, inoltre, informazioni sulle misure che possono essere adottate per ridurre il rischio del paziente su aspetti chiave della sicurezza di upadacitinib.
- Testo per gli operatori sanitari per informare i pazienti sulla importanza della PAC
- *Rischio di infezioni gravi ed opportunistiche tra cui la tubercolosi*
 - Testo sul rischio di infezioni durante il trattamento con upadacitinib
 - Testo sull'aumento del rischio di infezioni gravi nei pazienti di età ≥ 65 anni
 - Dettagli su come ridurre il rischio di infezione con specifiche misure cliniche (quali parametri di laboratorio devono essere presi in considerazione prima di iniziare upadacitinib, screening per la tubercolosi (TB), immunizzazione dei pazienti in accordo alle linee guida locali ed interruzione di upadacitinib se si sviluppa un’infezione)
 - Testo sull’evitare i vaccini vivi (ad es. Zostavax) prima e durante il trattamento con upadacitinib
 - Dettagli per avvisare i pazienti sui segni/sintomi di un’infezione e renderli consapevoli, in modo che possano consultare rapidamente un medico.

- *Rischio di herpes zoster*
 - Testo sul rischio di herpes zoster durante il trattamento di upadacitinib
 - Dettagli per avvisare i pazienti sui segni/sintomi di un'infezione e renderli consapevoli, in modo che possano consultare rapidamente un medico.
- *Rischio di malformazione fetale*
 - Testo sulla teratogenicità di upadacitinib negli animali
 - Dettagli su come ridurre il rischio di esposizione durante la gravidanza per le donne potenzialmente fertili sulla base di quanto riportato di seguito: upadacitinib è controindicato durante la gravidanza, le donne potenzialmente fertili devono essere avvisate del fatto che devono utilizzare misure contraccettive efficaci sia durante il trattamento che nelle 4 settimane successive all'ultima dose di upadacitinib, e avvisare le pazienti di informare immediatamente il medico se pensano di essere incinte o se la gravidanza è confermata.
- *Rischio di MACE*
 - Testo sul maggior rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) nei pazienti con malattie infiammatorie immunomediate e sulla necessità di considerare i fattori di rischio cardiovascolari (CV) tipici (ad es. ipertensione, iperlipidemia) quando si trattano i pazienti
 - Testo sul rischio di MACE durante il trattamento con upadacitinib
 - Testo sul rischio di iperlipidemia durante la terapia con upadacitinib
 - Dettagli sul monitoraggio dei livelli di lipidi e sulla gestione di livelli elevati di lipidi in accordo alle linee guida cliniche
- *Rischio di eventi tromboembolici (TEV)*
 - Esempi di fattori di rischio che potrebbero aumentare il rischio di eventi tromboembolici venosi (TEV) in un paziente e per il quale è necessaria cautela quando si usa upadacitinib.
 - Testo sul rischio di TEV durante il trattamento con upadacitinib
 - Testo sulla necessità di interrompere upadacitinib, di effettuare una valutazione e di attuare un trattamento appropriato per TEV se si sviluppano caratteristiche cliniche di trombosi venosa profonda o embolia polmonare

Informazioni sull'uso di upadacitinib nei pazienti con dermatite atopica da moderata a severa

La dose di 30 mg di upadacitinib nella dermatite atopica

- Testo sull'aumento dose-dipendente di infezioni gravi e herpes zoster con upadacitinib.
- Testo sull'aumento dose-dipendente dei lipidi plasmatici con upadacitinib.
- Testo relativo alla comparsa di eczema herpeticum sia nei soggetti trattati con placebo sia in quelli trattati con upadacitinib con tassi simili nei gruppi trattati con la dose di 30 mg e con la dose di 15 mg.
- Testo relativo al fatto che la dose di 30 mg non è raccomandata in determinate popolazioni (pazienti con compromissione renale grave e pazienti che assumono forti inibitori del CYP3A4).
- Promemoria in merito al fatto che la dose di 15 mg è la dose raccomandata nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Uso di upadacitinib negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

- Promemoria del fatto che, a seconda delle linee guida locali, può essere presa in considerazione la somministrazione di vaccini vivi attenuati (ad es. varicella, MMR, BCG) negli adolescenti. Testo che avverte di non somministrare questi vaccini immediatamente prima o durante il trattamento con upadacitinib.
- Testo per ricordare agli adolescenti i potenziali rischi in gravidanza e l'uso appropriato di misure contraccettive efficaci.
- Testo per informare la paziente adolescente o il caregiver di comunicare l'eventuale inizio del menarca, qualora la paziente non lo abbia ancora avuto.

Informazioni sull'uso di upadacitinib nei pazienti affetti da colite ulcerosa

- Promemoria per rivedere il dosaggio di induzione e di mantenimento nelle informazioni sul prodotto.
- Promemoria in merito al fatto che la dose di 15 mg è la dose di mantenimento raccomandata nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.
- Promemoria per la dose di induzione e di mantenimento in determinate popolazioni (pazienti che assumono potenti inibitori del CYP3A4 e pazienti con compromissione renale severa).

Istruzioni su come accedere alle informazioni digitali per gli operatori sanitari

Istruzioni su dove segnalare gli eventi avversi

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- Foglio Illustrativo per il paziente
- Una Scheda di Allerta per il Paziente
- **La Scheda di Allerta per il Paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Dati di contatto del medico prescrittore di upadacitinib
 - Testo che indica che il paziente deve portare con sé la PAC in qualsiasi momento e deve mostrarla agli operatori sanitari coinvolti nelle sue cure (ovvero, prescrittori non di upadacitinib, operatori sanitari di pronto soccorso, ecc.)
 - Descrizione dei segni/sintomi delle infezioni di cui il paziente deve essere a conoscenza, in modo che possa chiedere consiglio al proprio operatore sanitario:
 - Testo per informare i pazienti e gli operatori sanitari sul rischio di vaccini vivi se somministrati durante la terapia con upadacitinib. Vengono forniti esempi di vaccini vivi.
 - Descrizione dei rischi specifici per informare il paziente e gli operatori sanitari coinvolti nelle sue cure, tra cui:
 - Aumento dei lipidi plasmatici e necessità di monitoraggio e trattamento ipolipemizzante
 - Un promemoria sull'uso della contraccezione, che indica che upadacitinib è controindicato durante la gravidanza e di informare i propri operatori sanitari in caso di gravidanza durante l'assunzione di upadacitinib
 - Descrizione dei segni/sintomi di trombosi venosa profonda o embolia

polmonare di cui il paziente deve essere a conoscenza per poter consultare un operatore sanitario.

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 – gastroenterologo ed internista (RNRL).