

UPC/AA/RGN

2025

**IL PRESIDENTE****CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALE PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12, COMMA 5, DEL
DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO DALLA 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-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito dalla 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 del 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopracitato, così come modificato dal decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, n. 53 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 regolamento (CE) N. 1234/2008 della Commissione europea del 24 novembre 2008 concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari;

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" e, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il decreto 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze: "Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326", come da ultimo modificato dal Decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze 8 gennaio 2024, n.3, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del Consiglio di amministrazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale Direttore tecnico - scientifico dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021» che, in particolare, per i medicinali di cui al comma 3, prevede la presentazione da parte della ditta titolare di una domanda di classificazione, di cui al comma 1 della legge 8 novembre 2012 n.189, entro trenta giorni successivi alla loro autorizzazione all'immissione in commercio;

Visto il decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10 recante «*Adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione del 2 ottobre 2015, che integra la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio stabilendo norme dettagliate sulle caratteristiche di sicurezza che figurano sull'imballaggio dei medicinali per uso umano*» e in particolare l'articolo 4, comma 7 nella parte in cui prevede, nel termine di 30 giorni dalla data di entrata in vigore del suddetto decreto legislativo, che l'AIFA adotti le istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'AIC e alle modalità

per adempiere agli obblighi previsti dall'articolo 4, anche con riguardo ai medicinali di importazione e distribuzione parallela;

Visto il decreto del Ministro della salute del 6 marzo 2025, recante «*Specifiche tecniche dell'identificativo univoco «Data Matrix» dei medicinali ad uso umano di cui al regolamento delegato (UE) 2016/161, in attuazione dell'articolo 3, comma 3 del decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10*», pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 10 aprile 2025, n. 84;

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, del 20 maggio 2025, recante «*Disciplina del dispositivo, contenente le caratteristiche tecniche e grafiche e delle informazioni nel medesimo contenute*», pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 9 luglio 2025, n. 157;

Vista la determinazione AIFA n. 56 del 17 luglio 2025 di adozione delle istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'Al.C. e alle modalità per adempiere agli obblighi previsti dall'articolo 4, comma 7, del decreto legislativo 6 febbraio 2025 n. 10, anche relativamente ai medicinali di importazione e distribuzione parallela;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 31 marzo 2025 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° febbraio 2025 al 28 febbraio 2025 unitamente all'insieme dei nuovi farmaci e delle nuove confezioni registrate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio Procedure Centralizzate, dalla Commissione Scientifica ed Economica (CSE) di AIFA in data 07 – 11 aprile 2025;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 17 luglio 2025 (Prot. 0092047-17/07/2025-AIFA-UMGR-P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale AVTOZMA (*Tocilizumab*);

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- AVTOZMA

descritte in dettaglio nell'Allegato, che forma 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.

2. 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 - Servizio online <https://www.aifa.gov.it/comunicazione-prima-commercializzazione> - il prezzo *ex factory*, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

3. Per i medicinali, di cui al comma 3 dell'articolo 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito dalla legge 8 novembre 2012 n. 189 di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, che non ottemperino alla presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA, ai sensi dell'articolo 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118 verrà data informativa sul sito internet istituzionale dell'AIFA e sarà applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

4. Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico/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 ovvero del rispetto dei termini previsti dall'art. 10, commi 2 e 4, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i., secondo cui un medicinale generico non può essere immesso in commercio, finché non siano trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, ovvero, finché non siano trascorsi undici anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, se durante i primi otto anni di tale decennio, il titolare dell'AIC abbia ottenuto un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, siano state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti.

5. Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico/biosimilare è altresì, responsabile del pieno rispetto di quanto disposto dall'art. 14, comma 2, del decreto legislativo del 24 aprile 2006 n. 219, che impone di non includere negli stampati quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscano a indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale.

Gli articoli 3, 4 e 5 e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

6. La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

7. I successivi provvedimenti di classificazione e rimborsabilità, ai sensi dell'art. 8, comma 10 della legge 24 dicembre 1993, n. 537, verranno pubblicati unicamente sul portale "Trovanorme" accessibile dal sito istituzionale dell'Agenzia sviluppato in collaborazione con l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, dei quali sarà dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma,

Il Presidente
Robert Giovanni Nisticò

Allegato alla Determina AIFA

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 una 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 Biosimilare di nuova registrazione

AVTOZMA

Codice ATC - Principio Attivo: L04AC07 Tocilizumab

Titolare: CELLTRION HEALTHCARE HUNGARY KFT

Cod. Procedura EMEA/H/C/006196/0000

GUUE 31/03/2025



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

Conf. 001-006

Avtozma in associazione con metotressato (MTX) è indicato per:

- il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX
- il trattamento dell'AR attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF).

In questi pazienti Avtozma può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX. Avtozma ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e di migliorare le funzioni fisiche quando somministrato in associazione con metotressato. Avtozma è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti in terapia con corticosteroidi sistemici e che necessitano di ossigenoterapia supplementare o ventilazione meccanica.

Avtozma è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici. Avtozma può essere somministrato in monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in associazione con MTX.

Avtozma in combinazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento della poliartrite idiopatica giovanile (AIGp; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite

estesa) in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX. Avtozma può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

Avtozma è indicato per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine (CRS) indotta dai linfociti CAR-T (*chimeric antigen receptor t cell*) severa o potenzialmente letale negli adulti e nei pazienti pediatrici di età uguale o superiore a 2 anni.

Conf. 007-009

Avtozma in associazione con metotressato (MTX) è indicato per

- il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.
- il trattamento dell'AR attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF).

In questi pazienti Avtozma può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

Avtozma ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e di migliorare le funzioni fisiche quando somministrato in associazione con metotressato.

Avtozma è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti di età uguale o superiore a 1 anno che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici. Avtozma può essere somministrato in monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in combinazione con MTX.

Avtozma in combinazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento della poliartrite idiopatica giovanile (AIGp; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni, che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX. Avtozma può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

Avtozma è indicato per il trattamento dell'arterite a cellule giganti (ACG) in pazienti adulti.

Conf. 010-012

Avtozma in associazione con metotressato (MTX) è indicato per

- il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.
- il trattamento dell'AR attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF).

In questi pazienti Avtozma può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

Avtozma ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e di migliorare le funzioni fisiche quando somministrato in associazione con metotressato.

Avtozma è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti di età uguale o superiore a 12 anni che non abbiano risposto adeguatamente a

precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 4.2). Avtozma può essere somministrato come monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in associazione con MTX.

Avtozma in associazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento della poliartrite idiopatica giovanile (AIGp; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di età uguale o superiore a 12 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX (vedere paragrafo 4.2). Avtozma può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

Avtozma è indicato per il trattamento dell'arterite a cellule giganti (ACG) in pazienti adulti.

Modo di somministrazione

Conf. 001-006

Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR, di COVID-19, dell'AIGs, dell'AIGp o della CRS. Per le sacche per infusione in cloruro di polivinile (PVC), devono essere utilizzate sacche per infusione prive di di-2-etilesilftalato (DEHP-free). A tutti i pazienti trattati con Avtozma deve essere consegnata la Scheda di Allerta per il Paziente).

Dopo diluizione, Avtozma per il trattamento di pazienti affetti da AR, AIGs, AIGp, CRS e COVID-19 deve essere somministrato come infusione endovenosa della durata di un'ora.

Pazienti affetti da AR, AIGs, AIGp, CRS e COVID-19 di peso ≥ 30 kg Avtozma deve essere diluito fino ad un volume finale di 100 mL con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%), iniettabile, sterile, non pirogenica, mediante tecnica asettica.

Per informazioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Pazienti affetti da AIGs, AIGp e CRS di peso < 30 kg

Avtozma deve essere diluito fino ad un volume finale di 50 mL con una soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%), mediante tecnica asettica.

Per informazioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Se si manifestano segni e sintomi di una reazione correlata all'infusione, rallentare o interrompere l'infusione e somministrare subito medicinali/cure di supporto appropriati; vedere paragrafo 4.4.

Conf. 007-009

Tocilizumab in formulazione sottocutanea (SC) viene somministrato con l'ausilio di una siringa preriempita monouso dotata di dispositivo di sicurezza per l'ago. Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR, dell'AIGs, dell'AIGp e/o dell'ACG.

La prima iniezione deve essere praticata sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Avtozma può essere autoiniettato dal paziente o somministrato dal genitore/tutore soltanto qualora il medico lo ritenga opportuno e laddove il paziente o il genitore/tutore acconsenta al follow-up medico necessario e sia stato istruito sulla corretta tecnica di iniezione.

I pazienti che passano dalla terapia con tocilizumab in formulazione endovenosa (EV) alla somministrazione SC devono procedere alla somministrazione della prima dose SC al momento della successiva dose EV programmata, sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato.

A tutti i pazienti trattati con Avtozma deve essere consegnata la Scheda di Allerta per il Paziente.

Occorre valutare l'idoneità del paziente o del genitore/tutore all'uso sottocutaneo per il trattamento domiciliare e istruire i pazienti o il genitore/tutore a riferire a un operatore sanitario prima della somministrazione della dose successiva la comparsa di eventuali sintomi indicativi di una reazione allergica. I pazienti devono rivolgersi immediatamente al medico se sviluppano sintomi di reazioni allergiche gravi (vedere paragrafo 4.4).

Avtozma è per uso sottocutaneo.

Dopo un adeguato addestramento sulla tecnica di iniezione e se il medico lo ritiene opportuno, i pazienti potranno autoiniettarsi Avtozma. L'intero contenuto (0,9 mL) della siringa preriempita deve essere somministrato come iniezione sottocutanea. I siti di iniezione raccomandati (addome, cosce e parte superiore del braccio) devono essere alternati e le iniezioni non devono mai essere somministrate su nei, cicatrici o zone in cui la cute si presenta dolente, livida, arrossata, indurita o non integra.

La siringa preriempita non deve essere agitata.

Le istruzioni complete relative alla somministrazione di Avtozma in siringa preriempita sono fornite nel foglio illustrativo, vedere paragrafo 6.6.

Conf. 010-012

Tocilizumab in formulazione sottocutanea (s.c.) viene somministrato con l'ausilio di una penna preriempita monouso. Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR, della AIGs, della AIGp e/o dell'ACG. La penna preriempita non deve essere usata per trattare pazienti pediatrici di età < 12 anni in quanto sussiste il potenziale rischio di iniezione intramuscolare dovuta alla presenza di uno strato di tessuto sottocutaneo più sottile.

La prima iniezione deve essere praticata sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. Avtozma può essere autoiniettato dal paziente o somministrato dal genitore/tutore soltanto qualora il medico lo ritenga opportuno e laddove il paziente o il genitore/tutore acconsenta al follow-up medico necessario e sia stato istruito sulla corretta tecnica di iniezione.

I pazienti che passano dalla terapia con tocilizumab in formulazione endovenosa (e.v.) alla somministrazione s.c. devono procedere alla somministrazione della prima dose s.c. al momento della successiva dose e.v. programmata, sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato.

A tutti i pazienti trattati con Avtozma deve essere consegnata la Scheda di Allerta per il Paziente.

Occorre valutare l'idoneità del paziente o del genitore/tutore all'uso sottocutaneo per il trattamento domiciliare e istruire i pazienti o i loro genitori/tutori a riferire a un operatore sanitario prima della somministrazione della dose successiva la comparsa di eventuali sintomi indicativi di una reazione allergica. I pazienti devono rivolgersi immediatamente al medico se

sviluppano sintomi di reazioni allergiche gravi (vedere paragrafo 4.4).

Avtozma è per uso sottocutaneo.

Dopo un adeguato addestramento sulla tecnica di iniezione e se il medico lo ritiene opportuno, i pazienti potranno autoiniettarsi Avtozma. L'intero contenuto (0,9 mL) della penna preriempita deve essere somministrato come iniezione sottocutanea. I siti di iniezione raccomandati (addome, cosce e parte superiore del braccio) devono essere alternati e le iniezioni non devono mai essere somministrate su nei, cicatrici o zone in cui la cute si presenta dolente, livida, arrossata, indurita o non integra.

La penna preriempita non deve essere agitata.

Le istruzioni complete relative alla somministrazione di Avtozma in penna preriempita sono fornite nel foglio illustrativo, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/24/1896/001	AIC:052003011	/E	In base 32:	1KM063
20 mg/mL- Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) 4 mL - 1 flaconcino				
EU/1/24/1896/002	AIC:052003023	/E	In base 32:	1KM06H
20 mg/mL- Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) 4 mL - 4 flaconcini				
EU/1/24/1896/003	AIC:052003035	/E	In base 32:	1KM06V
20 mg/mL- Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) 10 mL - 1 flaconcino				
EU/1/24/1896/004	AIC:052003047	/E	In base 32:	1KM077
20 mg/mL- Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) 10 mL - 4 flaconcini				
EU/1/24/1896/005	AIC:052003050	/E	In base 32:	1KM07B
20 mg/mL- Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) 20 mL - 1 flaconcino				
EU/1/24/1896/006	AIC:052003062	/E	In base 32:	1KM07Q
20 mg/mL- Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) 20 mL - 4 flaconcini				
EU/1/24/1896/007	AIC:052003074	/E	In base 32:	1KM082
162 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) 0,9 mL (180 mg/mL) - 1 siringa preriempita				
EU/1/24/1896/008	AIC:052003086	/E	In base 32:	1KM08G
162 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) 0,9 mL (180 mg/mL) - 4 siringhe preriempite				
EU/1/24/1896/009	AIC:052003098	/E	In base 32:	1KM08U
162 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) 0,9 mL (180 mg/mL) - 12 (3 x 4) siringhe preriempite (confezione multipla)				
EU/1/24/1896/010	AIC:052003100	/E	In base 32:	1KM08W
162 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) in penna preriempita 0,9 mL (180 mg/mL) - 1 penna preriempita				
EU/1/24/1896/011	AIC:052003112	/E	In base 32:	1KM098

162 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) in penna preriempita 0,9 mL (180 mg/mL) - 4 penne preriempite

EU/1/24/1896/012 AIC:052003124 /E In base 32: 1KM09N

162 mg - Soluzione iniettabile - Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) in penna preriempita 0,9 mL (180 mg/mL) - 12 (3 x 4) penne preriempite (confezione multipla)

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).

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.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire un pacchetto educativo per le indicazioni terapeutiche AR, AIGs, AIGp e ACG, indirizzato a tutti i medici che possono prescrivere/usare Avtozma, contenente quanto segue:

- Pacchetto informativo per il medico
- Pacchetto informativo per l'infermiere
- Pacchetto informativo per il paziente

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale educativo (compresi i mezzi di distribuzione), insieme ad un programma di comunicazione, con l'autorità competente nazionale prima della distribuzione del materiale educativo stesso.

Il Pacchetto informativo per il medico deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (ad es. collegamento al sito web dell'EMA)
- I calcoli per il dosaggio (pazienti affetti da AR, AIGs o AIGp), la preparazione

dell'infusione e la velocità di somministrazione

- Il rischio di infezioni gravi
 - Il prodotto non deve essere dato a pazienti con infezione attiva o sospetta
 - Il prodotto può diminuire i segni e i sintomi di infezione acuta, ritardandone la diagnosi
 - Rischio di epatotossicità
 - Occorre cautela nel considerare l'avvio del trattamento con tocilizumab in pazienti che presentano livelli elevati delle transaminasi ALT o AST > 1,5 volte ULN. Nei pazienti con livelli elevati di ALT o AST > 5 volte ULN il trattamento non è raccomandato.
 - Nei pazienti affetti da AR, ACG, AIGp e AIGs i valori di ALT/AST devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e in seguito ogni 12 settimane. Le modifiche posologiche raccomandate in base ai livelli delle transaminasi, ivi inclusa la sospensione del trattamento con tocilizumab, sono in linea con il paragrafo 4.2 dell'RCP.
 - Rischio di perforazioni gastrointestinali, specialmente in pazienti con storia di diverticolite o ulcere intestinali
 - Dettagli su come segnalare le reazioni avverse gravi al farmaco
 - Il pacchetto informativo per il paziente (che deve essere dato ai pazienti dal medico)
 - Linee guida su come diagnosticare la sindrome da attivazione macrofagica nei pazienti affetti da AIGs
 - Raccomandazioni per l'interruzione del dosaggio nei pazienti affetti da AIGs e AIGp
- Il Pacchetto Informativo per l'infermiere deve contenere i seguenti elementi chiave:
- Prevenzione degli errori medici e delle reazioni da iniezione/correlate all'infusione
 - Preparazione dell'iniezione/ infusione
 - Velocità dell'infusione
 - Monitoraggio del paziente per le reazioni da iniezione/correlate all'infusione
 - Dettagli su come segnalare le reazioni avverse gravi
- Il Pacchetto Informativo per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:
- Foglio illustrativo (con le istruzioni per l'uso sottocutaneo) (ad esempio, link al sito EMA)
 - Scheda di Allerta per il Paziente
 - riferimento al rischio di sviluppare infezioni che possono divenire gravi se non trattate. Inoltre, alcune infezioni precedenti possono ricomparire.
 - riferimento al rischio che i pazienti che assumono Avtozma possono sviluppare complicanze della diverticolite che possono divenire gravi se non trattate.
 - riferimento al rischio che i pazienti che assumono Avtozma possono sviluppare severo danno epatico. I pazienti saranno monitorati per la funzionalità epatica attraverso apposite analisi. I pazienti devono informare immediatamente il medico in caso di manifestazione di segni e sintomi di tossicità epatica, tra cui stanchezza, dolore addominale e ittero.

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista e clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19 (RRL).