



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;

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: "Regolamento recante norme sull'organizzazione e 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 vigente regolamento di funzionamento e ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal Consiglio di Amministrazione con deliberazione del 17 settembre 2025, n. 52, approvato, ai sensi dell'art. 22, commi 3 e 4, del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione e pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA (comunicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 220 del 22 settembre 2025)";

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.;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, lettera c);

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

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;

Considerata la determinazione AIFA n. 56 del 17 luglio 2025 di adozione delle istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'A.I.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 lettera di approvazione dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 16 dicembre 2025 (Prot. n. 0159856 -16/12/2025-AIFA-UMGR-P) vigente, con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale TRUXIMA (rituximab);

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 30 giugno 2026 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° maggio 2026 al 31 maggio 2026 unitamente all'insieme dei nuovi farmaci e delle nuove confezioni registrate;

Considerato 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 20 – 24 luglio 2026;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- TRUXIMA

descritta in dettaglio nell'Allegato, che forma 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.

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

5. 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.

Nuove confezioni

TRUXIMA

Principio attivo: *Rituximab*

Codice procedura: EMA/VR/0000258415/WS

Codice ATC: L01FA01

Titolare: CELLTRION HEALTHCARE HUNGARY KFT

GUUE 30/06/2026

Indicazioni terapeutiche

Linfoma non-Hodgkin (LNH)

Truxima è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare al III-IV stadio, precedentemente non trattati, in associazione con chemioterapia.

La terapia di mantenimento con Truxima è indicata per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare che rispondono a terapia di induzione.

Truxima in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare al III-IV stadio che sono chemioresistenti o che sono alla loro seconda o successiva recidiva dopo chemioterapia.

Truxima è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione con chemioterapia CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisolone).

Truxima in associazione con chemioterapia è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici (di età compresa tra 6 mesi e meno di 18 anni) con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) CD20 positivo, linfoma di Burkitt (BL)/leucemia di Burkitt (leucemia acuta tipo cellule B mature; BAL) o linfoma tipo Burkitt (BLL), in stadio avanzato precedentemente non trattato.

Leucemia linfocitica cronica (LLC)

Truxima in associazione con chemioterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) precedentemente non trattata e recidiva/refrattaria. Sono disponibili solo dati limitati sull'efficacia e la sicurezza per pazienti precedentemente trattati con anticorpi monoclonali, incluso Truxima, o per pazienti refrattari a un trattamento precedente con Truxima più chemioterapia.

Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni.

Artrite reumatoide

Truxima in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in forma attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato una risposta non

adeguata o una intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), compresi uno o più terapie con inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Truxima ha mostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X e di migliorare la funzione fisica, quando somministrato in associazione con metotrexato.

Granulomatosi con poliangioite e poliangioite microscopica

Truxima in associazione con glucocorticoidi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con granulomatosi con poliangioite (di Wegener) (GPA) e poliangioite microscopica (MPA) in forma attiva di grado severo.

Truxima in associazione con glucocorticoidi è indicato per l'induzione della remissione in pazienti pediatrici (di età compresa tra 2 e meno di 18 anni) con GPA (di Wegener) e MPA in forma attiva di grado severo.

Pemfigo volgare

Truxima è indicato per il trattamento di pazienti adulti con pemfigo volgare (PV) da moderato a severo.

Modo di somministrazione

Rituximab deve essere somministrato sotto lo stretto controllo di un operatore sanitario esperto e in un ambiente con immediata disponibilità di apparecchiature per la rianimazione (vedere paragrafo 4.4).

Premedicazione e trattamento profilattico

Tutte le indicazioni

La premedicazione con un farmaco antipiretico ed un antistaminico, ad es., paracetamolo e difenidramina, deve sempre essere assunta prima di ogni somministrazione di rituximab.

Linfoma non-Hodgkin e leucemia linfocitica cronica

In pazienti adulti affetti da linfoma non-Hodgkin e leucemia linfocitica cronica (LLC), la premedicazione con glucocorticoidi deve essere presa in considerazione se rituximab non è somministrato in associazione con chemioterapia contenente glucocorticoidi.

Per i pazienti adulti affetti da LNH e LLC a cui viene somministrato rituximab alla velocità di infusione di 90 minuti, la premedicazione con glucocorticoidi deve essere presa in considerazione se rituximab non è somministrato in associazione a chemioterapia contenente glucocorticoidi.

Nei pazienti pediatrici affetti da linfoma non-Hodgkin deve essere somministrata una premedicazione con paracetamolo e un antistaminico anti-H1 (= difenidramina o equivalente) 30-60 minuti prima l'inizio dell'infusione di rituximab. Occorre inoltre somministrare prednisone come indicato nella tabella 1.

Per i pazienti con LLC si raccomanda la profilassi con adeguata idratazione e somministrazione di uricostatici, iniziando 48 ore prima dell'inizio della terapia per ridurre il rischio di sindrome da lisi tumorale. Per i pazienti con LLC la cui conta dei linfociti è $> 25 \times 10^9 / L$ si raccomanda di somministrare prednisone/prednisolone 100 mg per via endovenosa immediatamente prima dell'infusione di rituximab, per diminuire la percentuale e la gravità delle reazioni acute correlate a infusione e/o la sindrome da rilascio di citochine.

Artrite reumatoide, granulomatosi con poliangioite (GPA) e poliangioite microscopica (MPA), e pemfigo volgare

In pazienti affetti da artrite reumatoide, GPA o MPA o da pemfigo volgare, la premedicazione con 100 mg di metilprednisolone per via endovenosa deve essere completata 30 minuti prima

di ogni infusione di rituximab, al fine di ridurre l'incidenza e la gravità delle reazioni correlate a infusione (IRR).

In pazienti adulti affetti da GPA o MPA è raccomandata la somministrazione di metilprednisolone per via endovenosa alla dose di 1.000 mg/die, da 1 a 3 giorni prima della prima infusione di rituximab (l'ultima dose di metilprednisolone può essere somministrata nello stesso giorno della prima infusione di rituximab). Questa deve essere seguita da prednisone per via orale alla dose di 1 mg/kg/die (non si devono superare gli 80 mg/die e la riduzione scalare della dose deve avvenire quanto più rapidamente possibile sulla base della condizione clinica) durante e dopo la fase di induzione di 4 settimane del trattamento con rituximab.

Per i pazienti adulti e pediatrici con GPA o MPA e per i pazienti adulti con pemfigo volgare (PV), durante e dopo il trattamento con rituximab, è raccomandata la profilassi per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP), come appropriato in accordo alle linee guida locali sulla pratica clinica.

Popolazione pediatrica

In pazienti pediatrici affetti da GPA o MPA, prima della prima infusione endovenosa di rituximab, devono essere somministrate tre dosi giornaliere di metilprednisolone per via endovenosa da 30 mg/kg/die (non si deve superare 1 g/die), per trattare i sintomi severi di vasculite. Prima della prima infusione di rituximab possono essere somministrate fino a tre ulteriori dosi giornaliere di metilprednisolone per via endovenosa da 30 mg/kg.

Una volta completata la somministrazione endovenosa di metilprednisolone, i pazienti pediatrici devono ricevere prednisone per via orale alla dose di 1 mg/kg/die (non si devono superare i 60 mg/die) e la riduzione scalare della dose deve avvenire quanto più rapidamente possibile sulla base della condizione clinica (vedere paragrafo 5.1).

Tutte le indicazioni:

La soluzione preparata di rituximab deve essere somministrata per infusione endovenosa tramite una linea dedicata. Non deve essere somministrata a pressione (*push*) o come bolo endovenoso.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per l'insorgenza della sindrome da rilascio di citochine (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti che sviluppano reazioni severe, soprattutto dispnea severa, broncospasmo o ipossia, deve essere immediatamente interrotta l'infusione. I pazienti con linfoma non-Hodgkin devono poi essere valutati per la presenza di sindrome da lisi tumorale attraverso l'effettuazione di appropriati esami di laboratorio e, in presenza di infiltrazione polmonare, tramite radiografia del torace. In tutti i pazienti, l'infusione non deve essere ripresa fino a completa risoluzione di tutti i sintomi e anormalizzazione dei valori di laboratorio e della radiografia del torace. A questo punto l'infusione può essere inizialmente ripresa a una velocità ridotta della metà rispetto a quella precedentemente adottata. Qualora le stesse reazioni avverse severe, dovessero manifestarsi una seconda volta, la decisione di interrompere il trattamento deve essere attentamente considerata caso per caso.

Le reazioni correlate a infusione (*infusion-related reactions*, IRR) lievi o moderate (vedere paragrafo 4.8), generalmente rispondono a una riduzione della velocità di infusione. Quando i sintomi migliorano, la velocità di infusione può essere aumentata.

Linfoma non-Hodgkin, leucemia linfocitica cronica, artrite reumatoide e pemfigo volgare nei pazienti adulti, e granulomatosi con poliangioite (GPA) e poliangioite microscopica (MPA) nei

pazienti adulti e pediatrici

Prima infusione

La velocità di infusione iniziale raccomandata è di 50 mg/h; dopo i primi 30 minuti, può essere aumentata con incrementi di 50 mg/h ogni 30 minuti, fino a un massimo di 400 mg/h.

Successive infusioni

Le successive dosi di rituximab possono essere somministrate con una velocità di infusione iniziale di 100 mg/h e aumentate di 100 mg/h ad intervalli di 30 minuti, fino a un massimo di 400 mg/h.

Linfoma non-Hodgkin – pazienti pediatrici

Prima infusione

La velocità di infusione iniziale raccomandata è di 0,5 mg/kg/h (massimo 50 mg/h); in assenza di ipersensibilità o reazioni correlate a infusione, tale velocità può essere incrementata progressivamente di 0,5 mg/kg/h ogni 30 minuti, fino a un massimo di 400 mg/h.

Infusioni successive

Le successive dosi di rituximab possono essere somministrate con una velocità di infusione iniziale di 1 mg/kg/h (massimo 50 mg/h), che può essere aumentata di 1 mg/kg/h ogni 30 minuti fino a un massimo di 400 mg/h.

Pazienti adulti – Solo per il linfoma non Hodgkin (NHL) e la leucemia linfocitica cronica (LLC):

Se i pazienti non hanno manifestato alcun evento avverso correlato all'infusione di Grado 3 o 4 durante il Ciclo 1, è possibile somministrare un'infusione di 90 minuti nel Ciclo 2 con un regime chemioterapico contenente glucocorticoidi. Iniziare ad una velocità pari al 20% della dose totale somministrata nei primi 30 minuti e con il restante 80% della dose totale somministrata nel corso dei successivi 60 minuti. Se l'infusione della durata di 90 minuti risulta ben tollerata nel Ciclo 2, è possibile impiegare la stessa velocità per la somministrazione del regime di trattamento restante (fino al Ciclo 6 o 8).

L'infusione più rapida non deve essere somministrata ai pazienti che presentano malattie cardiovascolari clinicamente significative, comprese aritmie, o che in passato hanno manifestato gravi reazioni all'infusione di qualsiasi terapia biologica precedente o di rituximab.

Artrite reumatoide

Schema alternativo per la somministrazione più rapida delle infusioni successive

Se con la prima o con le successive infusioni, somministrate alla dose di 1.000 mg di rituximab, secondo lo schema infusionale standard, i pazienti non hanno manifestato una reazione grave correlata all'infusione, la seconda infusione e quelle successive possono essere somministrate a una velocità maggiore, alla stessa concentrazione delle infusioni precedenti (4 mg/mL per un volume di 250 mL). Iniziare l'infusione a una velocità di 250 mg/h per i primi 30 minuti e, successivamente, di 600 mg/h per i successivi 90 minuti. Se l'infusione più rapida risulta ben tollerata, per la somministrazione delle infusioni successive, è possibile impiegare il medesimo schema infusionale.

L'infusione più rapida non deve essere somministrata a pazienti affetti da malattie cardiovascolari clinicamente significative, comprese le aritmie o che in passato hanno manifestato gravi reazioni all'infusione di rituximab o a qualsiasi terapia biologica precedente.

Confezioni autorizzate:

EU/1/16/1167/003

AIC:045266032

In base 32:

1C5F3J

500 mg - Concentrato per soluzione per infusione - Uso endovenoso - Flaconcino (vetro) 50

mL (10 mg/mL) - 2 (2 x 1) flaconcini (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 per i 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**

Indicazioni non oncologiche:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che a tutti i medici che possono prescrivere Truxima sia fornito quanto segue:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto Scheda di allerta per il paziente.

La Scheda di allerta paziente per Truxima, per indicazioni non-oncologiche, deve contenere i seguenti elementi chiave:

- La necessità di portare con sé la Scheda in ogni momento e di mostrarla a tutti gli operatori sanitari che trattano la patologia;
- L'avvertenza sul rischio di infezioni e PML, inclusi i sintomi;
- La necessità per i pazienti di contattare l'operatore sanitario, se si manifestano sintomi.

Le informazioni della Scheda di allerta per il paziente devono essere concordate con le Autorità nazionali competenti prima della distribuzione

Regime di fornitura:

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP).