



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

Ufficio Assessment Europeo

DETERMINAZIONE N. 368 DEL 05-06-2013

**CLASSIFICAZIONE AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 LEGGE 8 NOVEMBRE 2012 N. 189 DI  
MEDICINALI PER USO UMANO - NUOVE CONFEZIONI DI FARMACI PRECEDENTEMENTE  
AUTORIZZATI CON PROCEDURA CENTRALIZZATA**

**IL DIRETTORE GENERALE**

**Visti** gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

**Vista** la legge 15 luglio 2002, n. 145;

**Visto** l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agencia 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'Agencia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, 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;

**Visto** il decreto del Ministro della Salute 8 novembre 2011, registrato all'Ufficio Centrale del Bilancio al Registro "Visti Semplici", Foglio n. 1282 del 14 novembre 2011, con cui è stato nominato Direttore Generale dell'Agencia Italiana del Farmaco il Prof. Luca Pani, con decorrenza 16 novembre 2011;

**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 (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) No 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del Regolamento (CEE) No. 1768/92, della Direttiva 2001/20/CE e del Regolamento (CE) No. 726/2004;

**Visto** il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale delle Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della Direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

**Visto** il Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del Regolamento (CE) n. 726/2004;

**Vista** la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 28 dicembre 2012 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° novembre al 30 novembre 2012;

**Visti** i pareri sul regime di classificazione ai fini della fornitura espressi, su proposta dell'Ufficio Assessment Europeo, dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) di AIFA in data 13 febbraio 2013 e 12 marzo 2013;

#### **DETERMINA**

Le nuove confezioni dei seguenti medicinali per uso umano precedentemente autorizzati dalla Commissione Europea corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- ELIQUIS
- VIREAD

descritte in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, sono collocate in apposita sezione di cui all'art. 12 comma 5 legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata Classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, nelle more della presentazione da parte delle aziende interessate di una eventuale domanda di diversa classificazione.

Il titolare dell'AIC, prima dell'inizio della commercializzazione deve ottemperare, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e comunicare all'AIFA - Ufficio Prezzi & Rimborso - il prezzo ex factory, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Roma, 05/04/2013

  
**Il Direttore Generale**  
(Luca Pani)

Allegato alla Determina AIFA Numero 368/2013 del 05/04/2013

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.

Nuove confezioni di farmaci approvati mediante procedura centralizzata.

## **ELIQUIS**

### **Codice ATC Principio Attivo**

B01AF02 - Apixaban

**Titolare** BRISTOL-MYERS SQUIBB / PFIZER EEIG

### **Indicazioni terapeutiche**

Prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio.

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (NVAF), con uno o più fattori di rischio, quali un precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA), età  $\geq 75$  anni, ipertensione, diabete mellito, insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA  $\geq$  II).

### **Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire del materiale educativo, a tutti i medici che ci si aspetta possano prescrivere/utilizzare Eliquis, prima del lancio della nuova indicazione nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio.

Il materiale educativo ha lo scopo di accrescere la consapevolezza sul rischio potenziale di sanguinamento durante il trattamento con Eliquis, e di fornire una guida su come gestire tale rischio.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità competente di ogni Stato Membro, il piano di comunicazione, il contenuto ed il formato del materiale educativo prima della sua distribuzione sul territorio.

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La guida per il prescrittore
- La scheda di allerta per il paziente

La guida per il prescrittore deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Dettagli sulla popolazione potenzialmente a più alto rischio di sanguinamento
- Raccomandazioni per l'aggiustamento della dose nelle popolazioni a rischio, inclusi i pazienti con insufficienza epatica o renale.
- Istruzioni relativamente al passaggio da o a un trattamento con Eliquis

- Istruzioni su interventi chirurgici o procedure invasive ed interruzione temporanea
- Gestione delle situazioni di sovradosaggio ed emorragia
- Uso dei test di coagulazione ed interpretazione dei loro risultati
- Informazione che tutti i pazienti devono ricevere una scheda di allerta per il paziente, e devono essere sensibilizzati su:
  - Segni o sintomi di sanguinamento, e quando è necessario rivolgersi ad un operatore sanitario
  - Importanza dell'aderenza al trattamento
  - Necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente
  - Importanza di informare gli operatori sanitari che si sta assumendo Eliquis nel caso in cui ci si debba sottoporre ad un intervento o ad una procedura invasiva.

La Scheda di allerta per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Segni o sintomi di sanguinamento, e quando è necessario rivolgersi ad un operatore sanitario
- Importanza dell'aderenza al trattamento
- Necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente
- Importanza di informare gli operatori sanitari che si sta assumendo Eliquis nel caso in cui ci si debba sottoporre ad un intervento o ad una procedura invasiva.

**Confezioni autorizzate:**

- EU/1/11/691/013 AIC 041225133/E  
 2,5 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (PVC/PVDC/ALU) -  
 168 COMPRESSE

**Regime di dispensazione:**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - ematologo, ortopedico, anestesista, specialista medicina interna, cardiologo, neurologo, geriatra (RNRL).

**VIREAD**

**Codice ATC Principio Attivo**

J05AF07 - Tenofovir disoproxil

**Titolare** GILEAD SCIENCE INTERNATIONAL LIMITED

**Indicazioni terapeutiche**

**Infezione da HIV-1**

Viread 33 mg/g granulato è indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 6 anni, o di età superiore ai 6 anni, per i quali una forma farmaceutica solida non è appropriata, infetti da HIV-1, resistenti agli NRTI o nei

quali i medicinali di prima linea esercitino effetti tossici.

Viread 33 mg/g granulato è indicato anche in associazione con altri medicinali antiretrovirali in adulti infetti da HIV-1 per i quali una forma farmaceutica solida non è appropriata.

Negli adulti, la dimostrazione dei benefici di Viread nell'infezione da HIV-1 è fondata sui risultati di uno studio in pazienti non pretrattati, che ha incluso pazienti con un'alta carica virale (> 100.000 copie/ml) e studi in cui Viread è stato aggiunto alla terapia di base ottimizzata (principalmente triplice terapia) in pazienti precedentemente trattati con medicinali antiretrovirali che avevano dimostrato insufficiente risposta virologica precoce (< 10.000 copie/ml; la maggior parte dei pazienti aveva < 5.000 copie/ml).

La scelta di utilizzare Viread per trattare pazienti infetti da HIV-1 con precedenti esperienze di trattamento con antiretrovirali si deve basare sui risultati di test individuali di resistenza virale e/o sulle terapie pregresse.

### ***Infezione da epatite B***

Viread 33 mg/g granulato è indicato per il trattamento dell'epatite B cronica in adulti per i quali una forma farmaceutica solida non è appropriata, con:

- malattia epatica compensata, con evidenza di replicazione virale attiva, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o di fibrosi
- malattia epatica scompensata.

Viread 33 mg/g granulato è indicato anche nel trattamento dell'epatite B cronica in adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni per i quali una forma farmaceutica solida non è appropriata, con:

- malattia epatica compensata ed evidenza di malattia immunitaria attiva, ovvero replicazione virale attiva, livelli sierici persistentemente elevati di ALT ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o di fibrosi.

La terapia deve essere avviata da un medico con esperienza nella gestione nel campo dell'infezione da HIV e/o nel trattamento dell'epatite B cronica.

### **Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che tutti i medici che potrebbero prescrivere/usare Viread in pazienti adulti e/o pediatrici siano dotati di un pacchetto informativo per il medico contenente il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e un appropriato opuscolo educativo, come descritto sotto:

- Opuscolo educativo sugli effetti a livello renale dell'HIV, che includa un regolo per il calcolo della clearance della creatinina
- Opuscolo educativo sugli effetti a livello renale dell'HBV, che includa un regolo per il calcolo della clearance della creatinina
- Opuscolo educativo sugli effetti dell'HIV in pazienti pediatrici
- Opuscolo educativo sugli effetti dell'HBV in pazienti pediatrici

Gli opuscoli educativi sugli effetti a livello renale dell'HIV e dell'HBV devono contenere i

seguenti messaggi chiave:

- Il rischio di malattie renali nei pazienti infetti da HIV e HBV è maggiore in caso di assunzione di medicinali contenenti tenofovir disoproxil fumarato, come Viread
- Viread deve essere utilizzato in pazienti con compromissione renale solo se i benefici potenziali del trattamento sono considerati superiori ai rischi potenziali
- Nei pazienti adulti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 49 ml/min è importante effettuare adattamenti dell'intervallo tra le dosi
- L'uso di Viread non è raccomandato nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min). Se non sono disponibili trattamenti alternativi possono essere adottati intervalli prolungati tra le somministrazioni.
- L'uso di Viread deve essere evitato se il paziente è in trattamento o ha recentemente assunto medicinali nefrotossici. Se Viread è usato insieme a medicinali nefrotossici, la funzione renale deve essere monitorata con attenzione in base allo schema raccomandato
- Prima di iniziare il trattamento con Viread, deve essere valutata la funzione renale basale dei pazienti
- È importante monitorare regolarmente la funzione renale durante il trattamento con Viread
- Schema raccomandato di monitoraggio della funzione renale che tenga conto della presenza o dell'assenza di fattori di rischio aggiuntivi per la compromissione renale
- Se il fosfato sierico è < 1,5 mg/dl o se la clearance della creatinina diminuisce durante la terapia a valori < 50 ml/min, la funzione renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana.

Deve essere considerata la possibilità di interrompere il trattamento con Viread nei pazienti con valori confermati di clearance della creatinina < 50 ml/min o con diminuzione del fosfato sierico a < 1,0 mg/dl.

- Istruzioni sull'uso del regolo per il calcolo della clearance della creatinina

Gli opuscoli educativi sugli effetti dell'HIV e dell'HBV nei pazienti pediatrici devono contenere i seguenti messaggi chiave:

- Raccomandazione sull'utilizzo di un approccio multidisciplinare per la gestione dei pazienti pediatrici
- Il rischio di malattie renali nei pazienti infetti da HIV e HBV è maggiore in caso di assunzione di medicinali contenenti tenofovir disoproxil fumarato, come Viread
- L'uso di Viread non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione renale
- L'uso di Viread deve essere evitato se il paziente è in trattamento o ha recentemente assunto medicinali nefrotossici. Se Viread è usato insieme a medicinali nefrotossici, la funzione renale deve essere monitorata con attenzione in base allo schema raccomandato
- Prima di iniziare il trattamento con Viread deve essere valutata la funzione renale basale dei pazienti
- Importanza del monitoraggio regolare della funzione renale durante il trattamento con Viread
- Schema raccomandato di monitoraggio della funzione renale che tenga conto della presenza o dell'assenza di fattori di rischio aggiuntivi per la compromissione renale
- Nel caso di concentrazioni di fosfato sierico confermate < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) in qualsiasi paziente pediatrico che assume tenofovir disoproxil fumarato, la funzione renale

deve essere riesaminata entro una settimana. Se si sospettano o si rilevano anomalie renali deve essere richiesto un consulto nefrologico per valutare la possibile interruzione del trattamento con Viread

- Viread può causare riduzione della BMD e gli effetti delle variazioni della BMD associate a Viread sulle condizioni delle ossa a lungo termine e sul rischio di fratture future non sono ancora noti nei pazienti pediatrici
- Se si rilevano o si sospettano anomalie delle ossa, deve essere richiesto un consulto con un endocrinologo e/o un nefrologo

**Confezioni autorizzate:**

- EU/1/01/200/003 AIC 035565035/E

33 MG/G - GRANULATO - USO ORALE - FLACONE (HDPE)" 60 G GRANULATO ORALE

**Regime di dispensazione proposto**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo, pediatra, specialista in medicina interna, gastroenterologo (RNRL).