



**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 D.L. 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, 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 del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011 n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

**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 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 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;

**Vista** la determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165/2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio Procedure Centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto ;

**Vista** la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la Dott.ssa Giuseppa Pistritto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate, è stata delegata dal Direttore Generale Dott. Luca Li Bassi 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 convertito nella legge n. 189 dell' 8 novembre 2012;

**Vista** la nota del Ministero della Salute n. 37685-P del 6 dicembre 2019, con cui si rappresenta che la scadenza al 9 dicembre 2019 dell'incarico di Direttore Generale conferito al Dott. Luca Li Bassi con decreto del Ministro della Salute del 27 settembre 2018;

**Visto** il decreto del Ministro della Salute dell'11 dicembre 2019, con cui il Dott. Renato Massimi è stato nominato sostituto del Direttore Generale dell'AIFA nelle more dell'espletamento della procedura di nomina del nuovo Direttore Generale dell'AIFA;

**Vista** la determina direttoriale n. DG/1849/2019 del 12 dicembre 2019 con la quale, sono stati confermati tutti i provvedimenti di delega tra cui la sopracitata determinazione n. 2037 del 19 dicembre 2018, conferita alla dott.ssa Giuseppa Pistritto Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate;

**Vista** la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 10 dicembre 2019 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 ottobre al 31 ottobre 2019 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

**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 04 - 06 dicembre 2019;

## **DETERMINA**

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

- TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN

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.

Il titolare dell'AIC del farmaco generico/equivalente/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.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del D.L. n. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione 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 D.L. 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, 17/12/2019

**Il Dirigente**

*(Dott.ssa Giuseppa Pistritto)*



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**

#### **TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN**

**Codice ATC - Principio Attivo:** J05AF07 - Tenofovir disoproxil

**Titolare:** MYLAN S.A.S.

**Cod. Procedura** EMEA/H/C/004049/IB/0010/G

**GUUE** 10/12/2019

#### **Indicazioni terapeutiche**

##### *Infezione da HIV-1*

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg compresse rivestite con film è indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti infetti da HIV-1.

Negli adulti, la dimostrazione dei benefici di tenofovir disoproxil 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 tenofovir disoproxil 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).

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg compresse rivestite con film è anche indicato in adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni, infetti da HIV-1, resistenti agli NRTI o nei quali i medicinali di prima linea esercitino effetti tossici.

La scelta di utilizzare tenofovir disoproxil 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*

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg compresse rivestite con film è indicato per il trattamento dell'epatite B cronica in adulti con:

- malattia epatica compensata, con evidenza di replicazione virale attiva, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica d'infiammazione attiva e/o di fibrosi (vedere paragrafo 5.1).
- evidenza di virus dell'epatite B resistente alla lamivudina (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).
- malattia epatica scompensata (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg compresse rivestite con film è indicato per il trattamento dell'epatite B cronica in adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni con:

- malattia epatica compensata ed evidenza di malattia immunitaria attiva, ovvero replicazione virale attiva, livelli sierici persistentemente elevati di ALT ed evidenza istologica d'inflammatione attiva e/o di fibrosi (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

#### **Modo di somministrazione**

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

Le compresse di Tenofovir disoproxil Mylan devono essere assunte una volta al giorno, per via orale, con il cibo.

In casi eccezionali, tuttavia, Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg compresse rivestite con film può essere somministrato dopo aver disciolto la compressa in almeno 100 ml di acqua, succo di arancia o succo d'uva.

#### **Confezioni autorizzate:**

<b>EU/1/16/1129/003</b>	<b>AIC: 045219033</b>	<b>/E</b>	<b>In base 32:1C3Z6T</b>
245 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (OPA/ALU/PE/ESSICANTE/PE-ALU) - 10 COMPRESSE			
<b>EU/1/16/1129/004</b>	<b>AIC: 045219045</b>	<b>/E</b>	<b>In base 32:1C3Z75</b>
245 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (OPA/ALU/PE/ESSICANTE/PE-ALU) - 30 COMPRESSE			
<b>EU/1/16/1129/005</b>	<b>AIC: 045219058</b>	<b>/E</b>	<b>In base 32:1C3Z7L</b>
245 MG - COMPRESSA RIVESTITA CON FILM - USO ORALE - BLISTER (OPA/ALU/PE/ESSICANTE/PE-ALU) - 30 X 1 COMPRESSE (DOSE UNITARIA)			

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

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

I requisiti definiti 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 europeo 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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o

di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che tutti i medici che potrebbero prescrivere/usare Tenofovir disoproxil Mylan in pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni 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 dell'HIV in pazienti di età compresa tra i 12 e < 18 anni
- Opuscolo educativo sugli effetti dell'HBV in pazienti di età compresa tra i 12 e < 18 anni

Gli opuscoli educativi sugli effetti dell'HIV e dell'HBV nei pazienti di età compresa tra i 12 e < 18 anni devono contenere i seguenti messaggi chiave:

- Raccomandazione sull'utilizzo di un approccio multidisciplinare per la gestione dei pazienti di età compresa tra i 12 e < 18 anni
- Il rischio di malattie renali nei pazienti infetti da HIV e HBV è maggiore in caso di assunzione di medicinali contenenti tenofovir disoproxil, come Tenofovir disoproxil Mylan
- L'uso di Tenofovir disoproxil Mylan non è raccomandato nei pazienti di età compresa tra i 12 e < 18 anni con compromissione renale
- L'uso di Tenofovir disoproxil Mylan deve essere evitato se il paziente è in trattamento o ha recentemente assunto medicinali nefrotossici. Se Tenofovir disoproxil Mylan è usato insieme a medicinali nefrotossici, la funzione renale deve essere monitorata con attenzione in base allo schema raccomandato
- Prima d'iniziare il trattamento con Tenofovir disoproxil Mylan deve essere valutata la funzione renale basale dei pazienti
- Importanza del monitoraggio regolare della funzione renale durante il trattamento con Tenofovir disoproxil Mylan
- 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 di età compresa tra i 12 e < 18 anni che assume tenofovir disoproxil, 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 tenofovir disoproxil. L'interruzione del trattamento con Tenofovir disoproxil Mylan deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzione renale qualora non sia stata identificata alcuna altra causa.
- Tenofovir disoproxil Mylan può causare riduzione della BMD e gli effetti delle variazioni della BMD associate a Tenofovir disoproxil Mylan sulle condizioni delle ossa a lungo termine e sul rischio di fratture future non sono ancora noti nei pazienti di età compresa tra i 12 e < 18 anni
- Se si rilevano o si sospettano anomalie delle ossa, deve essere richiesto un consulto con un endocrinologo e/o un nefrologo

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 - internista, infettivologo, gastroenterologo (RNRL).