

**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-legge 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" e, 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 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

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;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Vista la determinazione del Sostituto del Direttore Generale n. 54 del 17.2.2023 di conferma alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, (già conferita con Determinazione direttoriale n. 973 del 18 agosto 2021) 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 del 20 settembre 2004, 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;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021»;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 28/01/2022 (Prot. n. 0010200/P-2022-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN (*Emtricitabina/tenofovir disoproxil*);

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 30 giugno 2023 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1^a maggio 2023 al 31 maggio 2023 che 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 5, 6 e 7 luglio 2023;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

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

- EMTRICITABINA/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.

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 - Settore HTA ed economia del farmaco - 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 n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, 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 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118 è data informativa nel sito internet istituzionale dell'AIFA ed è 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.

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 n. 219/2006, 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.

6. La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Roma,19/07/2023

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 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

EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN

Codice ATC - Principio Attivo: J05AR03

Emtricitabina / tenofovir disoproxil

Titolare: MYLAN PHARMACEUTICALS LIMITED

Cod. Procedura EMEA/H/C/004050/IB/0021/G

GUUE 30/06/2023

Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'infezione da HIV-1:

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan è indicato nella terapia antiretrovirale di associazione per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 5.1).

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan è inoltre indicato per il trattamento di adolescenti con infezione da HIV-1 con resistenza agli NRTI o tossicità che precludono l'utilizzo di agenti di prima linea (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Profilassi pre-esposizione (PrEP):

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan è indicato in combinazione con pratiche sessuali sicure per la profilassi pre-esposizione al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 sessualmente trasmessa in adulti e adolescenti ad alto rischio (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Modo di somministrazione

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan deve essere iniziato da un medico con esperienza nel campo dell'infezione da HIV.

Somministrazione orale. È preferibile assumere Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan con il cibo.

Le compresse rivestite con film possono essere disciolte in circa 100 mL di acqua, succo d'arancia o succo d'uva e assunte immediatamente.

Confezioni autorizzate:

EU/1/16/1133/007 AIC:045229073 /E In base 32: 1C490K
200 mg / 245 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Blister (OPA/alu/PVC/alu) - 30 compresse

EU/1/16/1133/008 AIC:045229085 /E In base 32: 1C490X
200 mg / 245 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Blister (OPA/alu/PVC/alu) - 30 x 1 compresse (doseunitaria)

EU/1/16/1133/009 AIC:045229097 /E In base 32: 1C4919
200 mg / 245 mg - Compresa rivestita con film - Uso orale - Blister (OPA/alu/PVC/alu) - 90 x 1 compresse (doseunitaria)

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**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che tutti i medici che potrebbero prescrivere/usare Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan in pazienti adolescenti per il trattamento dell'infezione da HIV-1 o in adulti e adolescenti per la PrEP siano dotati di un pacchetto informativo per il medico contenente il riassunto delle caratteristiche del prodotto e un opuscolo educativo appropriato, descritto di seguito:

- Opuscolo educativo sugli effetti dell'HIV a carico dei reni nei pazienti pediatrici
- Opuscolo educativo per PrEP per il medico prescrittore intitolato "Informazioni

importanti sulla sicurezza su Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan per il medico prescrittore per un'indicazione di profilassi pre-esposizione (PrEP)"

- Checklist PrEP per il medico prescrittore
- Opuscolo educativo per PrEP per i soggetti a rischio intitolato "Informazioni importanti su Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan per ridurre il rischio di contrarre l'infezione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV)"
- Scheda promemoria per PrEP

Opuscolo educativo sugli effetti dell'HIV a carico dei reni nei pazienti pediatrici:

L'opuscolo educativo sugli effetti dell'HIV a carico dei reni nei pazienti pediatrici deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- È raccomandato un approccio multidisciplinare nel trattare i pazienti pediatrici
- Il rischio di malattie renali nei pazienti infetti da HIV è maggiore in caso di assunzione di prodotti contenenti tenofovir disoproxil, come Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan
- L'uso di Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione renale
- L'uso di Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Se Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan è usato insieme a medicinali nefrotossici, la funzionalità renale deve essere monitorata con attenzione in base allo schema raccomandato
- Prima di iniziare il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan si deve valutare la funzionalità renale basale dei pazienti pediatrici
- È importante monitorare regolarmente la funzionalità renale durante il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan
- Schema raccomandato di monitoraggio della funzionalità renale tenendo conto della presenza o dell'assenza di fattori di rischio aggiuntivi per la compromissione renale
- Se il fosfato sierico è $< 3,0$ mg/dL (0,96 mmol/L) in un paziente pediatrico che assume tenofovir disoproxil, la funzionalità renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana. Se si rilevano o sospettano anomalie renali, si deve richiedere un consulto con un nefrologo per prendere in considerazione l'eventualità di interrompere il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan
- Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan può causare una riduzione della BMD e gli effetti dei cambiamenti nella BMD associati all'uso di Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan sulla salute delle ossa a lungo termine e il rischio futuro di fratture sono incerti nei pazienti pediatrici.
- Se si rilevano o sospettano anomalie delle ossa, è necessario richiedere un consulto con un endocrinologo e/o un nefrologo.

Opuscolo educativo per PrEP per il medico prescrittore:

- Promemoria delle informazioni fondamentali sulla sicurezza riguardo all'uso di Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan per PrEP
- Promemoria dei fattori che facilitano l'identificazione dei soggetti ad alto rischio di

contrarre l'infezione da HIV-1.

- Promemoria del rischio di sviluppo di resistenza al farmaco anti-HIV-1 in individui con infezione da HIV-1 non diagnosticata.
- Fornisce informazioni sulla sicurezza in merito all'aderenza, al test per l'HIV, allo stato renale, osseo e dell'infezione da HBV.

Checklist PrEP per il medico prescrittore:

- Promemoria delle valutazioni/consulenze alla visita iniziale e al follow-up.

Opuscolo educativo per PrEP per i soggetti a rischio (deve essere fornito dall'operatore sanitario [HCP]):

- Promemoria su ciò che devono sapere i soggetti prima dell'assunzione e mentre assumono Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan per ridurre il rischio di contrarre un'infezione da HIV
- Promemoria dell'importanza di una aderenza scrupolosa al regime di dosaggio raccomandato
- Fornisce informazioni su come prendere Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan
- Fornisce informazioni sui possibili effetti indesiderati
- Fornisce informazioni su come conservare Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan

Scheda promemoria per PrEP per i soggetti a rischio (deve essere fornita dall'HCP):

- Promemoria di aderenza al regime di dosaggio
- Promemoria delle visite cliniche programmate.

Regime di fornitura proposto: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti:infettivologo(RNRL).