



**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 decreto legislativo 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" ed, 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 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del Farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

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;

Vista la determinazione STDG n. 973 del 18.8.2021 di conferimento alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, 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. 245/2004 citati, 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 ai sensi della determinazione n. 960/2021.

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 29 ottobre 2021 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 settembre 2021 al 30 settembre 2021 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 09.06.2021 (protocollo MGR/70587/P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale LENALIDOMIDE MYLAN;

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 28 ottobre e 2, 3 novembre 2021;

DETERMINA

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

- LENALIDOMIDE 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 decreto legge n. 158/2012, convertito dalla legge 13 settembre n. 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, dello stesso decreto, 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, 09/12/2021

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 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

LENALIDOMIDE MYLAN

Codice ATC - Principio Attivo: L04AX04 - Lenalidomide

Titolare: MYLAN IRELAND LIMITED

Cod. Procedura EMEA/H/C/005306/IB/0003/G

GUUE 29/10/2021

Indicazioni terapeutiche

Mieloma multiplo

Lenalidomide Mylan come monoterapia è indicato per la terapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali.

Lenalidomide Mylan in regime terapeutico di associazione con desametasone, o bortezomib e desametasone, o melfalan e prednisone (vedere paragrafo 4.2) è indicato per il trattamento di + adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia.

Sindromi mielodisplastiche

Lenalidomide Mylan come monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio basso o intermedio-1, associate ad anomalia citogenetica da delezione isolata del 5q, quando altre opzioni terapeutiche sono insufficienti o inadeguate.

Linfoma mantellare

Lenalidomide Mylan come monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare recidivato o refrattario (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Linfoma follicolare

Lenalidomide Mylan in associazione con rituximab (anticorpo anti-CD20) è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con linfoma follicolare (grado 1-3a) precedentemente trattato.

Modo di somministrazione

Il trattamento con Lenalidomide Mylan deve essere supervisionato da un medico esperto nell'impiego di terapie oncologiche.

Per tutte le indicazioni descritte di seguito:

- La dose è modificata in base ai risultati clinici e di laboratorio (vedere paragrafo 4.4).
- Aggiustamenti della dose, durante il trattamento e alla ripresa del trattamento, raccomandati per gestire la trombocitopenia e la neutropenia di grado 3 o 4, o altra tossicità di grado 3 o 4 ritenuta correlata a lenalidomide.
- In caso di neutropenia, si deve valutare la possibilità di utilizzare fattori di crescita nella gestione del paziente.
- Il paziente può prendere una dose dimenticata se sono trascorse meno di 12 ore dall'ora prevista per la sua assunzione. Se invece sono trascorse più di 12 ore, il paziente non deve prendere la dose dimenticata, ma aspettare la solita ora del giorno seguente per prendere la dose successiva.

Uso orale.

Le capsule di Lenalidomide Mylan devono essere assunte per via orale nei giorni stabiliti, circa alla stessa ora. Le capsule non devono essere aperte, spezzate o masticate. Le capsule devono essere deglutite intere, preferibilmente con acqua, con o senza assunzione di cibo.

Si raccomanda di fare pressione su un solo lato della capsula per estrarla dal blister, riducendo così il rischio di deformarla o romperla.

Confezioni autorizzate:

EU/1/20/1490/019	AIC:049282193	/E	In base 32:	1GZZ4K
2.5 mg - Capsula rigida - Uso orale - blister (PVC/Aclar/alu) - 7 x 1 capsule (dose unitaria)				
EU/1/20/1490/020	AIC:049282205	/E	In base 32:	1GZZ4X
5 mg - Capsula rigida - Uso orale - blister (PVC/Aclar/alu) - 7 x 1 capsule (dose unitaria)				
EU/1/20/1490/021	AIC:049282217	/E	In base 32:	01GZZ5
7.5 mg - Capsula rigida - Uso orale - blister (PVC/Aclar/alu) - 7 x 1 capsule (dose unitaria)				
EU/1/20/1490/022	AIC:049282229	/E	In base 32:	1GZZ5P
10 mg - Capsula rigida - Uso orale - blister (PVC/Aclar/alu) - 7 capsule				
EU/1/20/1490/023	AIC:049282231	/E	In base 32:	1GZZ5R
10 mg - Capsula rigida - Uso orale - blister (PVC/Aclar/alu) - 7 x 1 capsule (dose unitaria)				
EU/1/20/1490/024	AIC:049282243	/E	In base 32:	1GZZ63
15 mg - Capsula rigida - Uso orale - blister (PVC/Aclar/alu) - 7 x 1 capsule (dose unitaria)				
EU/1/20/1490/025	AIC:049282256	/E	In base 32:	1GZZ6J
20 mg - Capsula rigida - Uso orale - blister (PVC/Aclar/alu) - 7 x 1 capsule (dose unitaria)				
EU/1/20/1490/026	AIC:049282268	/E	In base 32:	1GZZ6W
25 mg - Capsula rigida - Uso orale - blister (PVC/Aclar/alu) - 7 x 1 capsule (dose unitaria)				

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

Un 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).

Il RMP aggiornato deve essere presentato entro {tempistica concordata con il CHMP}:

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

1. Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dovrà concordare con le Autorità Nazionali Competenti i dettagli di un sistema controllato di distribuzione e deve attuare tale programma a livello nazionale in modo da assicurare che:
 - Prima della prescrizione (e, ove appropriato e in accordo con l'autorità nazionale competente, prima della dispensazione), tutti gli operatori sanitari che potenzialmente possono prescrivere (e dispensare) Lenalidomide Mylan abbiano ricevuto il pacchetto di informazioni per l'operatore sanitario, contenente:
 - Materiale educativo per l'operatore sanitario
 - Opuscoli educativi per i pazienti
 - Schede paziente
 - Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), foglio illustrativo e etichettatura.
2. Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dovrà implementare un Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPG) in ciascuno Stato Membro. I dettagli sul PPG devono essere concordati con le Autorità Nazionali Competenti in ciascuno Stato Membro e messi in atto prima del lancio del medicinale sul mercato.
3. Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve trovare un accordo sull'implementazione della "scheda paziente" in ciascuno Stato Membro.

Elementi chiave che devono essere inclusi

Materiale educativo per l'operatore sanitario

Il materiale educativo per l'operatore sanitario dovrà contenere i seguenti elementi:

- Breve descrizione di lenalidomide e della sua indicazione terapeutica approvata
- Posologia
- Durata massima del trattamento prescritto secondo i regimi posologici per le indicazioni approvate
 - 4 settimane di trattamento per le donne potenzialmente fertili
 - 12 settimane di trattamento per gli uomini e per le donne non potenzialmente fertili
- La necessità di evitare l'esposizione del feto per via della teratogenicità di lenalidomide negli animali e dell'atteso effetto teratogeno di lenalidomide nella specie umana, con un riassunto dei risultati dello studio CC-5013-TOX-004
- Guida per la manipolazione dei blister o delle capsule di Lenalidomide Mylan per gli operatori sanitari e coloro che prestano assistenza al paziente
- Obblighi del professionista sanitario legati alla prescrizione di Lenalidomide Mylan
 - Necessità di fornire informazioni esaurienti e orientamento ai pazienti
 - Certezza che i pazienti siano in grado di adempiere ai requisiti per un uso sicuro di Lenalidomide Mylan
 - Necessità di fornire ai pazienti opuscoli educazionali adeguati e schede per il paziente
- Avvisi di sicurezza importanti per tutti i pazienti
 - Smaltimento dei medicinali non più necessari
 - Procedure locali, specifiche per nazione, per la prescrizione e dispensazione di Lenalidomide Mylan
 - Descrizione del rischio di tumour flare reaction nei pazienti affetti da MCL
 - Descrizione del rischio di progressione a leucemia mieloide acuta (LMA) nei pazienti con sindromi mielodisplastiche (MDS), comprendente i tassi di incidenza risultanti dagli studi clinici
 - Descrizione del rischio di SPM
- Descrizione del PPG e divisione dei pazienti in categorie in base al sesso e alla condizione di potenziale fertilità
 - Algoritmo per l'implementazione del Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPG)
 - Definizione di donne potenzialmente fertili e iniziative da intraprendere da parte del medico in caso di dubbio
- Avvisi di sicurezza per donne potenzialmente fertili
 - La necessità di evitare l'esposizione del feto
 - Descrizione del Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPG)
 - Necessità di contraccezione adeguata (anche in caso di amenorrea) e definizione di contraccezione adeguata
 - Il regime dei test di gravidanza
 - Consigli sui test adatti
 - Prima di iniziare il trattamento
 - Durante il trattamento, in base al metodo di contraccezione adottato
 - Al termine del trattamento
 - Necessità di interrompere il trattamento con Lenalidomide Mylan immediatamente, in caso di sospetta gravidanza

- Necessità di informare immediatamente il medico responsabile del trattamento in caso di sospetta gravidanza
- Avvisi di sicurezza per pazienti di sesso maschile
 - La necessità di evitare l'esposizione del feto
 - La necessità di usare profilattici se la partner sessuale è in gravidanza o è una donna potenzialmente fertile che non utilizza metodi contraccettivi efficaci (anche nel caso in cui l'uomo abbia effettuato un intervento di vasectomia)
 - Durante il trattamento con Lenalidomide Mylan
 - Per almeno 7 giorni dopo l'ultima dose
 - Necessità di informare immediatamente il medico nel caso in cui la propria partner inizi una gravidanza mentre il paziente è in terapia con Lenalidomide Mylan o poco dopo l'interruzione della terapia
- Obblighi in caso di gravidanza
 - Istruzioni di interrompere il trattamento con Lenalidomide Mylan immediatamente, in caso di sospetta gravidanza nelle pazienti di sesso femminile
 - Necessità di rivolgersi ad un medico con specializzazione o con esperienza nel campo della teratologia per valutazione e consiglio
 - Informazioni sui contatti locali per la segnalazione di ogni sospetta gravidanza
 - Modulo per la segnalazione di una gravidanza
- Check list per i medici, per avere la certezza che il paziente, in base al proprio sesso e alla propria condizione di potenziale fertilità all'inizio del trattamento, riceva l'orientamento adeguato riguardo al trattamento, i metodi contraccettivi e la prevenzione della gravidanza
- Moduli per la segnalazione di eventi avversi

Opuscoli educazionali per i pazienti

Gli opuscoli educazionali per i pazienti devono essere di 3 tipi:

- Opuscoli per le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili
- Opuscoli per le pazienti di sesso femminile che non sono potenzialmente fertili
- Opuscoli per i pazienti di sesso maschile

Tutti gli opuscoli devono contenere i seguenti avvertimenti:

- Lenalidomide è teratogena negli animali ed è atteso che lo sia nella specie umana
- Descrizione della scheda-paziente e della sua necessità
- Smaltimento dei medicinali non più necessari
- Linee guida sulla manipolazione di lenalidomide per i pazienti, per coloro che prestano assistenza al paziente e per i familiari
- Disposizioni nazionali o altre disposizioni specifiche applicabili per la prescrizione e la dispensazione di Lenalidomide Mylan
- Il paziente non deve dare mai Lenalidomide Mylan ad altre persone
- Il paziente non deve donare il sangue durante la terapia (incluso durante le sospensioni della dose) e per almeno 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento con Lenalidomide Mylan
- Il paziente deve riferire al medico qualunque evento avverso

Negli opuscoli appropriati devono essere fornite anche le seguenti informazioni:

Opuscoli per le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili

- La necessità di evitare un'esposizione del feto
- Descrizione del PPG
- Necessità di contraccezione adeguata e definizione di contraccezione adeguata
- Il regime dei test di gravidanza
 - Prima di iniziare il trattamento
 - Durante il trattamento, almeno ogni 4 settimane (ad eccezione dei casi di confermata sterilizzazione tramite legatura delle tube)
 - Al termine del trattamento
- La necessità di interrompere il trattamento con Lenalidomide Mylan immediatamente in caso di sospetta gravidanza
- La necessità di contattare immediatamente il medico in caso di sospetta gravidanza

Opuscoli per i pazienti di sesso maschile

- La necessità di evitare l'esposizione del feto
- La necessità di usare profilattici se la partner sessuale è in gravidanza o è una donna potenzialmente fertile che non utilizza metodi contraccettivi efficaci (anche nel caso in cui l'uomo abbia effettuato un intervento di vasectomia)
 - Durante il trattamento con Lenalidomide Mylan
 - Per 7 giorni dopo l'ultima dose
- Avvertenza che il paziente deve informare immediatamente il medico responsabile del trattamento nel caso in cui la propria partner inizi una gravidanza
- Avvertenza che il paziente non deve donare liquido seminale o sperma durante la terapia (anche durante le sospensioni della dose) e per almeno 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento con Lenalidomide Mylan

Scheda paziente

La scheda paziente dovrà contenere i seguenti elementi:

- Verifica che un orientamento e consigli adeguati siano stati impartiti
- Documentazione della condizione di potenziale fertilità
- Data ed esito dei test di gravidanza

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-oncologo, ematologo e internista (RNRL).