



**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 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;

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;

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;

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 determina direttoriale n. 257/2020 del 13 marzo 2020, recante: "Conferma dei provvedimenti di delega" per la adozione di provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della legge 08 novembre 2012 n. 189", già conferita alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 30 dicembre 2020 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 novembre al 30 novembre 2020 e 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 11 – 15, 22 gennaio 2021;

DETERMINA

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

- PHELINUN

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.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del decreto legislativo n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina 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 decreto legislativo n. 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, 27/01/2021

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.

Farmaco di nuova registrazione

PHELINUN

Codice ATC - Principio Attivo: L01AA03 Melphalan

Titolare: ADIENNE S.R.L. S.U.

Cod. Procedura EMEA/H/C/005173/0000

GUUE 30/12/2020

Indicazioni terapeutiche

Una dose elevata di PHELINUN in monoterapia o in associazione ad altri medicinali citotossici e/o a irradiazione corporea totale è indicata nel trattamento di:

- mieloma multiplo,
- linfoma maligno (linfoma di Hodgkin o non-Hodgkin),
- leucemia linfoblastica e mieloblastica acuta,
- neuroblastoma infantile,
- cancro dell'ovaio,
- adenocarcinoma mammario.

PHELINUN in associazione ad altri medicinali citotossici è indicato come regime di condizionamento a intensità ridotta (RIC) prima di un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (alloHSCT) in presenza di malattie ematologiche maligne negli adulti.

PHELINUN in associazione ad altri medicinali citotossici è indicato come regime di condizionamento prima di un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche in presenza di malattie ematologiche nella popolazione pediatrica come:

- regime di condizionamento mieloablativo (MAC) in caso di malattie ematologiche maligne,
- regime di condizionamento a intensità ridotta in caso di malattie ematologiche non maligne.

Modo di somministrazione

La somministrazione di PHELINUN deve essere supervisionata da un medico esperto nell'uso di medicinali chemioterapici e nei regimi di condizionamento prima di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Complicazioni tromboemboliche

Occorre somministrare una profilassi antitrombotica almeno durante i primi 5 mesi di trattamento, in particolare ai pazienti che presentano un rischio maggiore di trombosi. La decisione di adottare misure profilattiche antitrombotiche deve essere presa dopo un'approfondita valutazione dei rischi sottostanti per il singolo paziente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

In caso di comparsa di complicazioni tromboemboliche nel paziente, il trattamento deve essere interrotto e deve essere iniziata la terapia anticoagulante standard. Quando il paziente si stabilizza a seguito della terapia anticoagulante e le complicazioni dell'episodio tromboembolico sono sotto controllo, melfalan può essere usato in associazione a lenalidomide e prednisone, o talidomide e prednisone, oppure desametasone può essere riportato alla dose originale in funzione della valutazione dei rischi e dei benefici. Il paziente deve continuare la terapia anticoagulante durante il trattamento con melfalan.

PHELINUN è esclusivamente per uso endovenoso.

Qualora PHELINUN venga somministrato per via endovenosa periferica, è possibile osservare un rischio di stravasamento. In caso di stravasamento, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta e deve essere utilizzato un catetere venoso centrale.

Nel caso PHELINUN venga somministrato a dosi elevate in presenza o meno di trapianto, si raccomanda la somministrazione sotto forma di diluizione mediante un catetere venoso centrale al fine di evitare uno stravasamento.

Si raccomanda di iniettare PHELINUN sotto forma di concentrato (5 mg/ml) lentamente nella porta di una soluzione per infusione rapida.

Se l'iniezione del concentrato (5 mg/ml) eseguita in modo lento in una soluzione per infusione rapida non è opportuna, PHELINUN può essere somministrato ulteriormente diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) come soluzione "lenta" in una sacca per infusione. Il tempo totale dalla preparazione della soluzione al completamento dell'infusione non deve superare 1 ora e 30 minuti. Quando ulteriormente diluito in una soluzione per infusione, la stabilità di PHELINUN si riduce e la velocità di degradazione aumenta rapidamente con l'aumento della temperatura.

Si raccomanda di lasciare che l'infusione fluisca a una temperatura inferiore ai 25 °C.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

La preparazione di soluzioni citotossiche iniettabili deve essere effettuata da operatori sanitari qualificati con conoscenza della manipolazione degli agenti alchilanti, in condizioni

che garantiscano la protezione dell'ambiente e la sicurezza degli operatori sanitari. PHELINUN deve essere preparato per l'uso in un'area di preparazione dedicata. Gli operatori sanitari devono disporre di un'attrezzatura adeguata, che comprenda indumenti a maniche lunghe, protezioni per il viso, cappucci di protezione, occhiali di sicurezza, guanti sterili monouso, teli di protezione per i piani di lavoro, contenitori e sacchetti per la raccolta dei rifiuti. Ogni contenitore rotto deve essere trattato con le stesse precauzioni e considerato come rifiuto contaminato. Gli escrementi e il vomito devono essere trattati con cura. Il personale in gravidanza deve essere informato ed evitare di maneggiare PHELINUN.

Se PHELINUN dovesse venire accidentalmente a contatto con la pelle, è necessario lavare le parti interessate immediatamente e accuratamente con acqua e sapone.

In caso di contatto accidentale con gli occhi o le mucose, sciacquare con abbondante acqua. Evitare l'inalazione del prodotto.

I residui del medicinale e tutti i materiali utilizzati per la ricostituzione e la somministrazione devono essere smaltiti secondo le procedure standard applicabili ai prodotti citotossici, nel dovuto rispetto della normativa locale vigente relativa allo smaltimento dei rifiuti pericolosi.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/20/1487/001 AIC:049241019 /E In base 32: 1GYQXV
50 MG - POLVERE E SOLVENTE PER CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - POLVERE: FLACONCINO (IN VETRO); SOLVENTE: FLACONCINO (IN VETRO), POLVERE: 50 MG; SOLVENTE: 10 ML (5 MG / ML) - 1 FLACONCINO + 1 FLACONCINO

EU/1/20/1487/002 AIC:049241021 /E In base 32: 1GYQXX
200 MG - POLVERE E SOLVENTE PER CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE - USO ENDOVENOSO - POLVERE: FLACONCINO (IN VETRO); SOLVENTE: FLACONCINO (IN VETRO), POLVERE: 200 MG; SOLVENTE 40 ML (5 MG / ML) - 1 FLACONCINO + 1 FLACONCINO

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 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).

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).