

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**Plitate**

(Complesso di Fattore VIII umano della coagulazione e fattore von Willebrand umano)

**Ditta Grifols Italia S.p.A.**

**Numero di AIC:** **044564**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Plitate. Esso spiega come Plitate è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Plitate.

Per informazioni pratiche sull’utilizzo di Plitate i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Plitate E A COSA SERVE?**

Plitate è costituito da una polvere liofilizzata contenente circa 250 UI, 500 UI, 1000 UI e 1500 UI di fattore VIII (FVIII), e 300, 600, 1200 e 1800 UI di fattore von Willebrand (VWF), fornita in un flaconcino di vetro, e da un solvente (acqua per preparazioni iniettabili fornito in una siringa di vetro pre-riempita). Una volta ricostituito con l’appropriata quantità di solvente (10 ml o 15 ml), ogni flaconcino contiene 25, 50 o 100 UI di FVIII/ml e 30, 60 o 120 UI di VWF/ml.

Plitate fa parte del gruppo dei farmaci denominati antiemorragici: fattori della coagulazione del sangue: fattore von Willebrand e fattore VIII della coagulazione del sangue in associazione (codice ATC: B02BD06).

Plitate è impiegato per:

* Trattamento e prevenzione di episodi emorragici in soggetti con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). Plitate può essere usato nel trattamento del deficit acquisito di fattore VIII.
* Trattamento degli emofilici A con anticorpi contro il fattore VIII (inibitori).
* Trattamento di soggetti con malattia di von Willebrand. Prevenzione e trattamento di emorragie e sanguinamenti legati a procedure chirurgiche in pazienti nei quali il trattamento con desmopressina da sola è inefficace o contro-indicato

**2) COME È PRESCRITTO/USATO Plitate?**

Plitate è un medicinale dispensato esclusivamente su prescrizione medica.

La terapia con Plitate deve essere intrapresa sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Nell’emofilia A il trattamento dei pazienti può essere di tipo “sostitutivo” o “on demand”. Le dosi e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla localizzazione e dall’estensione dell’emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Nel trattamento secondo richiesta (on demand), il calcolo del dosaggio richiesto di fattore VIII si basa sulla evidenza empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica del fattore VIII del 2,1 + 0,4%.

Per la profilassi a lungo termine delle emorragie in pazienti con emofilia A grave, le dosi d’uso vanno da 20 a 40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, ad intervalli di 2 – 3 giorni. In alcuni casi, specialmente nei soggetti più giovani, può essere necessario ridurre gli intervalli tra una dose e l’altra o somministrare dosi più elevate.

Durante il corso del trattamento, si consiglia di determinare accuratamente i livelli di fattore VIII, per adattare la dose da somministrare e la frequenza di ripetizione delle infusioni. I singoli pazienti possono dare risposte diverse per il fattore VIII, mostrando emivite e recuperi diversi. Poiché la dose è basata sul peso corporeo, può essere necessario un aggiustamento della dose nei pazienti sottopeso o sovrappeso. Nel caso di interventi chirurgici maggiori, in particolare, è indispensabile un preciso monitoraggio della terapia di sostituzione per mezzo di test della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

Per la malattia di Von Willebrand, generalmente, 1 UI/kg di VWF:RCo aumenta il titolo in circolo di VWF:RCo di 0,02 UI/ml (2%). Vanno raggiunti dei livelli di VWF:RCo > 0,6 UI/ml (60%) e di FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%).

Una dose iniziale di 80 UI/kg di fattore von Willebrand può essere necessaria, soprattutto per pazienti con malattia di von Willebrand del tipo 3, dove il mantenimento di titoli adeguati può richiedere dosi più elevate rispetto agli altri tipi della malattia di von Willebrand.

Dosi adeguate devono essere somministrate successivamente ogni 12-24 ore. La dose e la durata del trattamento dipendono dalla condizione clinica del paziente, dal tipo e dalla gravità dell’emorragia e dai livelli di VWF:RCo e di FVIII:C.

Quando si usano preparati di fattore von Willebrand contenenti FVIII, il medico deve considerare che un trattamento protratto può determinare un aumento eccessivo del titolo di FVIII:C. Dopo 24-48 ore di trattamento, è opportuno ridurre la dose e /o aumentare l’intervallo di tempo tra le somministrazioni o impiegare un prodotto di VWF contenente un basso titolo di FVIII per evitare un eccessivo aumento dei livelli di FVIII:C.

Il prodotto viene somministrato in seguito a ricostituzione, seguendo le istruzioni riportate nell’apposita sezione del Foglio Illustrativo.

Il prodotto deve essere somministrato per via endovenosa ad una velocità non superiore a 10 ml/minuto.

La sicurezza e l’efficacia di Plitate nei bambini sotto i 6 anni non sono state stabilite. Poiché la posologia si basa sull’esito clinico delle condizioni sopra menzionate, si ritiene che la posologia nei bambini non sia diversa da quella per gli adulti e si calcoli anch’essa in base al peso corporeo.

**3) COME FUNZIONA Plitate?**

Plitate contiene come principi attivi il fattore di von Willebrand ed il fattore VIII della coagulazione in associazione.

Quando viene somministrato ad un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al fattore di von Willebrand in circolo. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato, che converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina e può così formarsi il coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria della coagulazione del sangue, legata al sesso, dovuta a diminuiti livelli di fattore VIII e si manifesta in copiose emorragie nelle articolazioni, muscoli o organi interni, sia spontaneamente che a seguito di traumi accidentali o interventi chirurgici. Tramite la terapia sostitutiva, i livelli plasmatici di fattore VIII vengono aumentati, permettendo dunque una correzione temporanea della carenza di fattore e della tendenza alle emorragie.

La somministrazione di fattore di von Willebrand permette di correggere le anomalie dell’emostasi manifestate dai soggetti affetti dalla carenza del fattore di von Willebrand (malattia di von Willebrand), a due livelli:

* Il fattore di von Willebrand promuove l’adesione delle piastrine al subendotelio vascolare nel vaso danneggiato (poiché si lega sia al subendotelio vascolare, sia alla membrana piastrinica), promuovendo l’emostasi primaria, come dimostrato dall’accorciamento del tempo di sanguinamento. Tale effetto si verifica immediatamente e dipende in larga misura dal grado di polimerizzazione della proteina.
* Il fattore di Von Willebrand produce un effetto ritardato di correzione della carenza di fattore VIII. Il fattore von Willebrand somministrato per via endovenosa si lega al fattore VIII endogeno (che è normalmente prodotto dal paziente) e, stabilizzando tale fattore, ne evita la rapida degradazione. Questo spiega perché la somministrazione di VWF puro (prodotto a base di VWF con bassi livelli di FVIII) ristabilisce il livello di FVIII:C a valori normali, come effetto collaterale dopo la prima infusione.

La somministrazione di un preparato di VWF contenente FVIII:C ristabilisce il titolo normale di FVIII:C immediatamente dopo la prima infusione.

**4) COME È STATO STUDIATO Plitate?**

La ditta ha fornito, a supporto della richiesta di autorizzazione all’immissione in commercio, studi clinici eseguiti sia per l’indicazione del trattamento dell’emofilia A che per quella del trattamento della malattia di Von Willebrand, e per ognuna delle due indicazioni gli studi hanno valutato la sicurezza e l’efficacia del prodotto. Gli studi clinici sono stati eseguiti utilizzando il medicinale Fanhdi (titolare di AIC Instituto Grifols S.A.), analogo al Plitate in termini di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e indicazioni terapeutiche e prodotto secondo lo stesso processo produttivo. Per tale motivo, gli studi eseguiti con Fanhdi sono stati considerati applicabili a Plitate.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Plitate?**

Dal punto di vista clinico il prodotto ha mostrato un buon profilo di efficacia clinica. L’efficacia è stata valutata con studi di farmacocinetica (dati di recovery ed emivita), e con la valutazione del controllo degli episodi di sanguinamento rispettivamente nell’emofilia A e nella malattia di Von Willebrand.

Il Plitate ha mostrato un profilo di sicurezza favorevole in termini sia di sicurezza virale (non rilevate siero conversioni per virus con involucro lipidico e per virus privi di involucro lipidico), che di sicurezza clinica (non sono stati registrati eventi avversi gravi e/o correlati all’uso del farmaco, e/o casi di morte o di ospedalizzazione).

Pertanto il rapporto beneficio/rischio di Plitate è stato considerato favorevole.

**6) PERCHÈ Plitate È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nelle sedute del 14 – 17 febbraio 2017, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, il rapporto beneficio/rischio di Plitate è favorevole. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (Cnn).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Plitate?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo a quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Plitate.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Plitate**

Il 16 febbraio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Plitate.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Plitate si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 23.10.2017

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Grifols Italia S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Plitate il 16 febbraio 2017.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 8(3) della Direttiva 2001/83/EC e s.m.i.

Plitate è un medicinale soggetto a prescrizione medica.

Plitate è un medicinale contenente i principi attivi fattore von Willebrand e fattore VIII della coagulazione del sangue umano in associazione.

Plitate, il cui codice ATC è B02BD06, fa parte del gruppo dei farmaci denominati antiemorragici: fattori della coagulazione del sangue e contiene i principi attivi fattore von Willebrand e fattore VIII della coagulazione del sangue in associazione.

Plitate è impiegato per:

* Trattamento e prevenzione di episodi emorragici in soggetti con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). Plitate può essere usato nel trattamento del deficit acquisito di fattore VIII.
* Trattamento degli emofilici A con anticorpi contro il fattore VIII (inibitori).
* Trattamento di soggetti con malattia di von Willebrand. Prevenzione e trattamento di emorragie e sanguinamenti legati a procedure chirurgiche in pazienti nei quali il trattamento con desmopressina da sola è inefficace o contro-indicato

Non sono stati condotti studi specifici di non clinica, sono stati invece forniti dati di letteratura relativi a farmacologia, farmacocinetica e tossicologia a supporto di questa sezione. I test di tossicità per singola somministrazione sono poco significativi poiché a dosi elevate si ottiene solamente un effetto da sovraccarico. Difatti il fattore VIII e il fattore di von Willebrand (principi attivi di Plitate) sono dei normali costituenti del plasma umano e come tali esplicano la loro azione con modalità sovrapponibile alle proteine endogene del paziente. I test di tossicità per dosi ripetute negli animali non sono altresì applicabili dato lo sviluppo di anticorpi da parte dell’ospite verso le proteine eterologhe.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

La ditta ha fornito studi clinici eseguiti sia per l’indicazione del trattamento dell’emofilia A che per quella del trattamento della malattia di Von Willebrand, e per ognuna delle due indicazioni gli studi hanno valutato la sicurezza e l’efficacia del prodotto. Gli studi clinici sono stati eseguiti utilizzando il medicinale Fanhdi (titolare di AIC Instituto Grifols S.A.), analogo al Plitate in termini di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e indicazioni terapeutiche e prodotto secondo lo stesso processo produttivo. Per tale motivo, gli studi eseguiti con Fanhdi sono stati considerati applicabili a Plitate.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Plitate contiene come principi attivi proteine che sono considerate non comportare un rischio significativo per l’ambiente. Inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITÀ**

**II.1 PRINCIPI ATTIVI FATTORE VON WILLEBRAND E FATTORE VIII DELLA COAGULAZIONE DEL SANGUE IN ASSOCIAZIONE**

INN (Recommended International Nonproprietary Name): Human coagulation factor VIII and von Willebrand factor complex.

Il prodotto è costituito da polvere e solvente per soluzione per infusione, che ha come principi attivi il fattore VIII della coagulazione umano e il fattore di von Willebrand in associazione, ottenuti entrambi dal plasma umano in seguito ad un processo di purificazione.

Entrambi i principi attivi sono presenti in Farmacopea Europea.

Dal processo produttivo non si isola il principio attivo, ma si ottiene direttamente il prodotto finito.

Pertanto tutte le informazioni relative al processo produttivo e ai controlli eseguiti sono riportate nella sezione relativa al prodotto finito.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Il processo produttivo è stato adeguatamente descritto a partire dal plasma umano fino al prodotto finito; sono utilizzati appropriati controlli di processo e degli intermedi.

I materiali e i reagenti utilizzati nel processo produttivo sono di qualità adeguata.

Il materiale di partenza è plasma di origine umana. Sono state fornite in maniera adeguata e dettagliata tutte le informazioni relative a origine, qualità e sicurezza del plasma umano utilizzato quale materiale di partenza.

Sono state fornite informazioni dettagliate in merito all’adeguatezza delle misure di controllo messe in atto nei confronti della potenziale contaminazione da agenti avventizi, virali e non. Tutte le potenziali impurezze note, derivanti dal materiale di partenza e dal processo produttivo, sono state identificate e caratterizzate e ne è stata dimostrata l’eliminazione durante il processo produttivo stesso.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del prodotto.

Il prodotto è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da un flaconcino di vetro di tipo II contenente la polvere liofilizzata e una siringa di vetro di tipo I, preriempita con acqua per preparazioni iniettabili (il solvente). Sono stati eseguiti studi di compatibilità tra il prodotto e il materiale del confezionamento primario.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il prodotto conservato nel confezionamento proposto per il commercio e sugli intermedi di produzione. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di validità di 3 anni, in confezionamento integro, se conservato non oltre 30°C. Il prodotto dopo ricostituzione ha una validità di 12 ore se conservato a temperatura di 25°C.

Plitate è costituito da polvere e solvente per soluzione per infusione.

Gli eccipienti sono i seguenti: istidina, albumina umana, arginina e acqua per preparazioni iniettabili (solvente).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

L’unico eccipiente di origine umana è l’albumina, ottenuta dal plasma umano mediante un processo di purificazione continuo. È conforme alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Sono stati forniti dati soddisfacenti a supporto della consistenza del processo produttivo.

**Produzione**

E’ stata fornita una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Il confezionamento primario è costituito da un flaconcino di vetro di tipo II contenente la polvere liofilizzata e una siringa di vetro di tipo I, preriempita con acqua per preparazioni iniettabili (il solvente).

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni, in confezionamento integro, se conservato non oltre 30°C. Il prodotto dopo ricostituzione ha una validità di 12 ore se conservato a temperatura di 25°C.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Plitate è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Plitate dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti studi specifici di non clinica, sono stati invece forniti dati di letteratura relativi a farmacologia, farmacocinetica e tossicologia a supporto di questa sezione. I test di tossicità per singola somministrazione sono poco significativi poiché a dosi elevate si ottiene solamente un effetto da sovraccarico. Difatti il fattore VIII e il fattore di von Willebrand (principi attivi di Plitate) sono dei normali costituenti del plasma umano e come tali esplicano la loro azione con modalità sovrapponibile alle proteine endogene del paziente. I test di tossicità per dosi ripetute negli animali non sono altresì applicabili dato lo sviluppo di anticorpi da parte dell’ospite verso le proteine eterologhe.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Plitate è impiegato per:

* Trattamento e prevenzione di episodi emorragici in soggetti con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). Plitate può essere usato nel trattamento del deficit acquisito di fattore VIII.
* Trattamento degli emofilici A con anticorpi contro il fattore VIII (inibitori).
* Trattamento di soggetti con malattia di von Willebrand. Prevenzione e trattamento di emorragie e sanguinamenti legati a procedure chirurgiche in pazienti nei quali il trattamento con desmopressina da sola è inefficace o contro-indicato

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

L’azienda ha fornito le informazioni sulla tossicologia dei principi attivi presenti in Plitate. Non vengono forniti dati sugli effetti tossici del Fattore VIII e di von Willebrand perché in quanto molecole ottenute, attraverso purificazione, da materiale di partenza umano non possono esercitare alcun effetto tossico nell’uomo stesso.

**Farmacologia clinica**

Sono stati eseguiti studi di farmacocinetica al fine di stabile il regime terapeutico: sono studi che forniscono dati per valutare il recovery del prodotto in vivo, l’emivita, la variabilità interindividuale di questi parametri tra i differenti soggetti dello studio, e l’impatto sull’emivita del prodotto dei vari sottotipi di malattia. Gli studi sono stati effettuati sia per l’indicazione terapeutica dell’emofilia A che della malattia di von Willebrand.

**Efficacia e sicurezza clinica**

La ditta ha fornito studi clinici eseguiti sia per l’indicazione del trattamento dell’emofilia A che per quella del trattamento della malattia di Von Willebrand, e per ognuna delle due indicazioni gli studi hanno valutato la sicurezza e l’efficacia del prodotto. Gli studi clinici sono stati eseguiti utilizzando il medicinale Fanhdi (titolare di AIC Grifols Italia S.p.A.), analogo al Plitate in termini di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e indicazioni terapeutiche e prodotto secondo lo stesso processo produttivo. Per tale motivo, gli studi eseguiti con Fanhdi sono stati considerati applicabili a Plitate.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* – RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Plitate.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Ipersensibilità o reazioni allergiche inclusa anafilassi  Mancanza di efficacia dovuta allo sviluppo di inibitori del FVIII/VWF  Eventi tromboembolici |
| Rischi importanti potenziali | Trasmissione teorica di agenti infettivi |
| Informazioni mancanti | Uso nei bambini  Uso in gravidanza o allattamento  Uso in pazienti con una storia attuale o nota di inibitori del FVIII o VWF  Trattamento e formazione di inibitori in PUPs (pazienti non trattati precedentemente) |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Plitate sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Plitate è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EC e s.m.i. I risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Plitate è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato favorevole.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).