****

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**Plitalfa**

(Inibitore dell’alfa1-proteinasi umano)

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

**Numero di AIC:** **046292**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Plitalfa è costituito da una polvere liofilizzata contenente 1000 mg di inibitore dell’alfa1-proteinasi umano, fornita in un flaconcino di vetro, e da un solvente (acqua per preparazioni iniettabili) fornito in un flaconcino di vetro. Una volta ricostituito con l’appropriata quantità di solvente (40 ml), il flaconcino contiene 25 mg/ml di inibitore dell’alfa1-proteinasi umano.

Plitalfa fa parte del gruppo dei farmaci denominati antiemorragici: inibitori delle proteinasi (codice ATC: B02AB02).

Plitalfa è impiegato per la terapia cronica sostitutiva in soggetti con carenza congenita di inibitore dell’alfa1-proteinasi (fenotipi PiZZ, PiZ(null), Pi(null)(null) e PiSZ) in relazione ad una compromissione del flusso respiratorio di grado moderato (FEV1 35-60 %) ed alla valutazione del quadro clinico (condizioni di disabilità).

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

Plitalfa è un medicinale dispensato esclusivamente su prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, di centri ospedalieri o di specialisti (pneumologo e internista).

Il trattamento di pazienti con carenza di inibitore dell’alfa1-proteinasi deve essere eseguito o supervisionato da medici con esperienza nella broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Salvo diversa prescrizione, nei pazienti adulti (inclusi gli anziani) la dose raccomandata di Plitalfa di 60 mg/kg di peso corporeo, somministrata per infusione lenta una volta alla settimana (equivalente a 180 ml di soluzione ricostituita per infusione, contenente 25 mg/ml di inibitore dell’alfa1-proteinasi (umano) somministrati ad un paziente di 75 kg di peso) è sufficiente a mantenere il livello sierico di inibitore dell’alfa1-proteinasi costantemente al di sopra degli 80 mg/dl, che corrisponde ad una concentrazione polmonare di 1,3 µM. Teoricamente tali concentrazioni nel siero e nel fluido di rivestimento epiteliale sono considerate protettive contro un ulteriore peggioramento dell’enfisema polmonare.

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

Il prodotto deve essere somministrato per infusione endovenosa lenta usando un adeguato set d‘infusione. La velocità di infusione non deve superare gli 0,08 ml/kg/min (equivalente a 6 ml/minuto in un paziente di 75 kg di peso).

Non c’è esperienza sull’uso di Plitalfa nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

**3) COME FUNZIONA Plitalfa?**

Plitalfa contiene come principio attivo l’inibitore dell’alfa1-proteinasi umano.

L’inibitore dell’alfa1-proteinasi appartiene alla famiglia degli inibitori delle proteasi sieriche. L’inibitore dell’alfa1-proteinasi è una glicoproteina prodotta in condizioni normali dalle cellule del fegato e rilasciata nel sangue, la cui funzione è quella di inibire, oltre ad altri enzimi, l’elastasi neutrofila. L’elastasi, che viene sintetizzata dalle cellule pro-infiammatorie, se non controllata dall’azione dell’inibitore dell’alfa1-proteinasi, è in grado di degradare il tessuto elastico delle vie aeree inferiori, portando ad una perdita di elasticità con conseguente e progressiva ostruzione cronica polmonare e sviluppo di enfisema polmonare.

Questo è quello che avviene nella malattia da carenza congenita di inibitore dell’alfa1-proteinasi (AATD): le strutture alveolari non sono più protette contro l’azione dell’elastasi, rilasciata dai neutrofili nelle basse vie aeree, rimanendovi esposte cronicamente, con aumento del rischio di sviluppo di enfisema e conseguentemente aumentata mortalità. Tale rischio è ulteriormente aumentato dall’abitudine al fumo di sigaretta. Esistono diversi fenotipi (livelli di gravità clinica) della malattia, correlati a diverso livello residuo di inibitore dell’alfa1-proteinasi circolante nel sangue: nella variante omozigote della malattia (omozigoti PiZ) che è la più grave, i livelli circolanti di inibitore dell’alfa1-proteinasi sono <35% dei livelli normali (pari a 150-350 mg/dl).

Da studi epidemiologici condotti su individui affetti da vari fenotipi di AATD, è emerso che i soggetti con livelli plasmatici endogeni di inibitore dell’alfa1-proteinasi <80 mg/dl hanno un rischio maggiore dell’80% di sviluppare enfisema, contrariamente a quelli con livelli maggiori a 80 mg/dl, che non presentano un rischio aumentato. Pertanto, è stato stabilito che il livello soglia di inibitore dell’alfa1-proteinasi nel plasma per ottenere una adeguata attività protettiva sia pari a 80 mg/dl.

Dopo somministrazione endovenosa, praticamente il 100% dell'inibitore dell’alfa1-proteinasi somministrato è immediatamente disponibile in circolo. Il tasso di recupero medio in vivo è di 4,2 mg/dl per kg di peso corporeo.

**4) COME È STATO STUDIATO Plitalfa?**

La ditta ha fornito, a supporto della richiesta di autorizzazione all’immissione in commercio, numerosi studi clinici pubblicati in letteratura per la terapia cronica sostitutiva in soggetti con AATD. Gli studi clinici sono stati eseguiti utilizzando il medicinale Prolastin (titolare di AIC Instituto Grifols S.A.), che differisce da Plitalfa solo per l’origine del plasma da cui viene prodotto (il plasma per la produzione di Plitalfa deriva esclusivamente da Centri trasfusionali ubicati sul territorio italiano), ma viene prodotto secondo lo stesso processo produttivo e ha lo stesso dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e indicazioni terapeutiche. Per tale motivo, gli studi eseguiti con Prolastin sono stati considerati applicabili a Plitalfa.

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

La terapia sostitutiva con Prolastin (che differisce da Plitalfa esclusivamente per l’origine del plasma, ma ha medesimo processo produttivo, dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e indicazioni terapeutiche) somministrato per via endovenosa, ha mostrato efficacia biochimica, inducendo un aumento dei livelli sierici dell’inibitore dell’alfa1-proteinasi al di sopra della soglia protettiva, in accordo a quanto previsto dalle raccomandazioni delle Linee Guida Internazionali sulla terapia con inibitore dell’alfa1-proteinasi di soggetti affetti da AATD (American Thoracic Society, European Respiratory Society, Canadian Thoracic Society).

Considerati i dati di efficacia ottenuti da studi clinici e registri di pazienti e il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici, il rapporto rischio/beneficio di Plitalfa nell’indicazione terapeutica approvata appare favorevole.

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

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 4-6 dicembre 2019, ha valutato che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, il rapporto beneficio/rischio di Plitalfa 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 Plitalfa?**

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 Plitalfa.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Plitalfa**

Il **22/01/2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Plitalfa.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Plitalfa 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 10/06/2020.

**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 Plitalfa il 22/01/2020.

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

Plitalfa è un medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, di centri ospedalieri o di specialisti (pneumologo e internista).

Plitalfa è un medicinale contenente il principio attivo inibitore dell’alfa1-proteinasi umano.

Plitalfa, il cui codice ATC è B02AB02, fa parte del gruppo dei farmaci denominati antiemorragici: inibitori delle proteinasi.

Plitalfa è impiegato per la terapia cronica sostitutiva in soggetti con carenza congenita di inibitore dell’alfa1-proteinasi (fenotipi PiZZ, PiZ(null), Pi(null)(null) e PiSZ) in relazione ad una compromissione del flusso respiratorio di grado moderato (FEV1 35-60 %) ed alla valutazione del quadro clinico (condizioni di disabilità).

Sono stati presentati studi proprietari di non clinica ottenuti con Prolastin, un medicinale di Grifols che ha lo stesso principio attivo, forma farmaceutica, composizione quanto-qualitativa, via di somministrazione, dosaggio e indicazioni di Plitalfa eccezion fatta che per l’origine dello starting material. I dati forniti sono ritenuti accettabili ai fini della presente valutazione e in quanto tali i risultati delle prove di farmacocinetica e tossicità su modello animale. Il principio attivo biologico è l’inibitore dell’alfa1-proteinasi di origine umana per terapia sostitutiva in pazienti che non esprimono attività inibitoria adeguata. La molecola è costitutivamente prodotta dal fegato e normalmente presente nel flusso ematico, in quanto tale non sono stati presentati studi di mutagenicità o oncogenicità in merito poiché non è atteso un tale effetto neppure a dosi elevate. Dati di farmacocinetica in differenti modelli animali mostrano un’adeguata distribuzione del principio attivo, presupposto di corretta efficacia. Studi di tossicità in acuto non hanno evidenziato danni d’organo o altri effetti tossici nei modelli animali impiegati. A seguito di alcune integrazioni la documentazione di non clinica è considerata accettabile e approvabile.

La ditta ha fornito, a supporto della richiesta di autorizzazione all’immissione in commercio, studi clinici pubblicati in letteratura, che supportano l’efficacia e la sicurezza di Prolastin nel trattamento cronico sostitutivo in soggetti con AATD. Gli studi clinici sono stati eseguiti utilizzando il medicinale Prolastin (titolare di AIC Instituto Grifols S.A.), che differisce da Plitalfa solo per l’origine del plasma da cui viene prodotto (il plasma per la produzione di Plitalfa deriva esclusivamente da Centri trasfusionali ubicati sul territorio italiano), ma viene prodotto secondo lo stesso processo produttivo e ha lo stesso dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e indicazioni terapeutiche. Per tale motivo, gli studi eseguiti con Prolastin sono stati considerati applicabili a Plitalfa.

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 Plitalfa contiene come principio attivo una proteina che è considerata 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 PRINCIPIO ATTIVO INIBITORE DELL’ALFA1-PROTEINASI UMANO**

INN (Recommended International Nonproprietary Name): Human Alpha-1 Proteinase Inhibitor (Alpha-1 PI).

Il prodotto è costituito da polvere e solvente per soluzione per infusione e ha come principio attivo l’inibitore dell’alfa1-proteinasi umano, ottenuto dal plasma umano in seguito ad un processo di purificazione.

Il principio attivo è presente 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 I contenente la polvere liofilizzata e un flaconcino di vetro di tipo I, contenente 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 2 anni, in confezionamento integro, se conservato a una temperatura inferiore a 25°C. Il prodotto dopo ricostituzione deve essere somministrato entro 3 ore dalla sua preparazione, non deve essere conservato in frigorifero.

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

Gli eccipienti sono i seguenti: sodio cloruro, sodio fosfato monobasico e acqua per preparazioni iniettabili (solvente).

Tutti gli eccipienti sono conformi 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 I contenente la polvere liofilizzata e un flaconcino di vetro di tipo I, contenente 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 2 anni, in confezionamento integro, se conservato a una temperatura inferiore a 25°C. Il prodotto dopo ricostituzione deve essere somministrato entro 3 ore dalla sua preparazione, non deve essere conservato in frigorifero.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

La sperimentazione su modelli animali di un principio attivo di origine umana, ottenuto per estrazione da sangue intero come l’inibitore dell’Alfa-1 Proteinasi contenuto in Plitalfa, offre alcuni limiti nella sperimentazione preclinica. In particolare, la determinazione di alcuni parametri è inapplicabile o il dato ottenuto è di incerta trasposizione nell’uomo per motivi intrinsecamente biochimici. I test di tossicità per dosi ripetute o in cronico negli animali non sono ad esempio applicabili dato lo sviluppo di anticorpi da parte dell’ospite verso le proteine per esso eterologhe. L’attività biologica del principio attivo può talvolta non essere accuratamente determinabile per il gap tra animale e uomo. Gli studi di farmacocinetica forniti per Plitalfa, eseguiti su modello animale di primate, hanno mostrato la corretta distribuzione e livelli polmonari a seguito di somministrazione endovenosa, sulla base di questi dati è possibile estrapolare l’efficacia del prodotto. Gli studi di tossicità di Plitalfa forniti condotti su roditore, hanno fornito informazioni accettabili. I dati forniti nel modulo di preclinica di Plitalfa, con particolare riferimento a quelli di tossicità e farmacocinetica, sono sussistenti. Non risultano obiezioni a l’approvazione del prodotto medicinale dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Plitalfa è impiegato per la terapia cronica sostitutiva in soggetti con carenza congenita di inibitore dell’alfa1-proteinasi (fenotipi PiZZ, PiZ(null), Pi(null)(null) e PiSZ) in relazione ad una compromissione del flusso respiratorio di grado moderato (FEV1 35-60 %) ed alla valutazione del quadro clinico (condizioni di disabilità).

**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 del principio attivo presente in Plitalfa.

**Farmacologia clinica**

Sono stati presentati numerosi studi di farmacocinetica, pubblicati in letteratura, che hanno consentito di stabile il valore soglia di inibitore dell’alfa1-proteinasi plasmatica pari a 80 mg/dl, necessario a conferire una adeguata protezione dall’azione dell’elastasi, e di definire il relativo regime terapeutico per mantenere costante tale livello.

L’inibitore dell’alfa1-proteinasi, somministrato per via endovenosa, viene assorbito completamente a livello circolatorio e da qui penetra per diffusione all’interno dei polmoni. I livelli sierici e polmonari di inibitore dell’alfa1-proteinasi osservati hanno fornito la base per determinare la posologia della terapia: sulla base degli studi di farmacocinetica è stato stabilito che una somministrazione endovenosa settimanale di 60 mg/Kg è sufficiente a mantenere i livelli sierici di inibitore dell’alfa1-proteinasi al di sopra del valore soglia di 80 mg/dl.

**Efficacia e sicurezza clinica**

La ditta ha supportato la richiesta di autorizzazione all’immissione in commercio di Plitalfa con studi clinici, pubblicati in letteratura e condotti con Prolastin, che indicano l’efficacia della terapia con inibitore dell’alfa1-proteinasi nei soggetti affetti da AATD. Oltre ai dati derivanti da studi clinici randomizzati e osservazionali, cha hanno documentato un rallentamento della progressione di malattia (sulla base della riduzione della funzionalità polmonare misurata tramite esame spirometrico e sulla base del rallentamento della perdita di tessuto polmonare, valutato mediante TAC), dati analoghi derivano anche da grandi registri internazionali.

Questi registri, relativi all’utilizzo in oltre 1500 pazienti, suggeriscono un importante beneficio clinico a lungo termine della terapia sostitutiva con inibitore dell’alfa1-proteinasi in pazienti affetti da AATD congenita severa e con ostruzione moderata del flusso aereo. Di conseguenza l’American Thoracic Society, in associazione con l’European Respiratory Society, raccomanda la terapia sostitutiva endovenosa nei soggetti con ostruzione del flusso aereo moderata (FEV1 35-60% del predetto). Analogamente, la Canadian Thoracic Society raccomanda la terapia sostitutiva in soggetti con FEV1 pari al 35-50% del predetto.

La sicurezza del prodotto è stata valutata, al tempo dell’immissione in commercio di Prolastin, in 9 studi clinici su un totale di 179 soggetti esposti al farmaco: il medicinale si è mostrato sicuro e ben tollerato in tutti gli studi. E’ stata osservata una bassa incidenza di reazioni avverse e di alterazioni degli esami di laboratorio. La maggioranza degli eventi avversi riportati sono stati classificati di gravità lieve o moderata e prevalentemente correlati alla sede di somministrazione e alla patologia di base. Non si sono verificate sieroconversioni virali (infezioni a causa della somministrazione del prodotto) e non è stata rilevata immunogenicità (formazione di anticorpi anti- inibitore dell’alfa1-proteinasi).

Pertanto, il profilo di sicurezza osservato supporta il rapporto beneficio/rischio del prodotto.

**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 Plitalfa.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche o allergiche |
| Rischi importanti potenziali | Trasmissione teorica di agenti infettivi |
| Informazioni mancanti | Uso in gravidanza o allattamento  Uso nei bambin  Uso in pazienti con ≥ 65 anni  Uso off label in pazienti con FEV ≤ 35  Uso in pazienti con trapianto di polmone o chirurgia per riduzione di volume |

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 Plitalfa sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Plitalfa 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 Plitalfa 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>).