

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ATTERTIUM**

(Antitrombina III umana)

**Grifols Italia**

**Numero di AIC:** **044565**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Attertium è un medicinale costituito da una polvere liofilizzata contenente 500 UI o 1000 UI di Antitrombina III umana per flaconcino e dal solvente (acqua per preparazioni iniettabili) contenuto in una siringa pre-riempita. Una volta che la polvere viene ricostituita con l’appropriata quantità di solvente (10 ml o 20 ml), ogni flaconcino contiene approssimativamente 50 UI/ml (500 UI/10 ml o 1000 UI/20 ml) di Antitrombina III derivata da plasma umano.

Attertium appartiene al gruppo di farmaci chiamati anticoagulanti iniettabili (agenti antitrombotici-gruppo eparinici) (codice ATC: B01AB02).

Attertium è impiegato:

* In pazienti con deficit congenito di antitrombina per:

1. Profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni cliniche a rischio (specialmente durante interventi chirurgici o durante il periodo peri-parto), in associazione ad eparina se indicato;
2. Prevenzione della progressione della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in associazione con eparina come indicato.

* In pazienti con deficit acquisito di antitrombina, per la profilassi e terapia nei casi di coagulazione intravascolare disseminata (CID).

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

Attertium è un medicinale utilizzato esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile ed il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con deficit di antitrombina.

Il medico preparerà la soluzione di Attertium da somministrare attraverso infusione endovenosa lenta (velocità massima 0,08 ml/kg/min) e determinerà la dose, la frequenza e la durata del trattamento.

Nel deficit congenito, il dosaggio deve essere individualizzato per ogni paziente, tenendo conto dell’anamnesi familiare riguardo agli eventi tromboembolici, i fattori di rischio effettivi e i dati di laboratorio.

Nel deficit acquisito, il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dal livello plasmatico di antitrombina, dalla presenza di segni di un aumentato turnover, dalla patologia di base e dalla gravità della condizione clinica. La quantità e la frequenza con cui deve essere somministrato il prodotto si devono sempre basare, caso per caso, sull'efficacia clinica del trattamento e sulle valutazioni individuali di laboratorio.

Il numero di unità di antitrombina somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI), in aderenza allo standard corrente dell’Organizzazione Mondiale della Sanità per l’antitrombina. L’attività dell’antitrombina nel plasma è espressa come percentuale (relativa al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (relative allo Standard Internazionale per l’antitrombina nel plasma).

Un’Unità Internazionale (UI) di attività dell’antitrombina è equivalente alla quantità di antitrombina presente in un millilitro di plasma umano normale. Il calcolo del dosaggio di antitrombina III richiesto si basa sull’osservazione sperimentale che 1 Unità Internazionale di antitrombina III per chilogrammo di peso, aumenta l'attività dell’antitrombina plasmatica di circa l’1%.

La dose iniziale da somministrare si ottiene mediante la formula seguente:

Unità necessarie = peso corporeo (kg) x (100 - attività dell'antitrombina rilevata al momento, espressa in percentuale) x 0,8

L’attività iniziale di antitrombina che si desidera ottenere dipende dalla situazione clinica. Quando è indicata la sostituzione di antitrombina, il dosaggio deve essere sufficiente a raggiungere l’attività desiderata e mantenerla ad un livello efficace. La dose va determinata e monitorata sulla base dell'attività di antitrombina misurata in laboratorio, che deve essere determinata almeno due volte al giorno finché il paziente non si è stabilizzato e poi una volta al giorno, possibilmente subito prima dell'infusione successiva. L’aggiustamento della dose deve tenere conto sia dei segni di aumentato turnover di antitrombina, in accordo ai controlli di laboratorio, sia del decorso clinico. Si deve mantenere un’attività antitrombinica superiore all'80% durante tutto il trattamento, a meno che le condizioni cliniche non indichino un diverso livello di efficacia.

Nel deficit congenito, la dose iniziale usuale è di 30 - 50 UI/kg.

Successivamente, dosaggio, frequenza e durata del trattamento devono essere regolati in base ai valori biologici e allo stato clinico.

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare l’uso di Attertium nei bambini al di sotto dei 6 anni.

**3) COME FUNZIONA Attertium?**

Attertium contiene come principio attivo l’antitrombina III, la quale è una glicoproteina presente nel sangue. Essa rappresenta uno dei principali inibitori naturali della coagulazione del sangue; agisce inibendo principalmente la trombina e il fattore Xa, ma anche i fattori di attivazione da contatto, il sistema intrinseco e il complesso fattore VIIa/fattore tissutale. L’attività dell’antitrombina è aumentata molto dall’eparina e gli effetti anticoagulanti dell’eparina dipendono dalla presenza di antitrombina.

L’attività dell’antitrombina III negli adulti è 80 - 120%; i livelli nei neonati sono circa 40 - 60%.

La somministrazione di Antitrombina III umana permette di correggere le anomalie dell’emostasi manifestate dai soggetti affetti dalla carenza di tale fattore.

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

La ditta ha fornito, a supporto della richiesta di Autorizzazione all’Immissione in Commercio, uno studio chiave e alcuni studi supportivi eseguiti per le indicazioni del trattamento del deficit di antitrombina, volti alla valutazione della sicurezza e dell’efficacia del prodotto. Gli studi clinici sono stati eseguiti utilizzando il medicinale Anbinex (titolare di AIC Instituto Grifols SA.), che ha la medesima composizione, dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione, indicazioni terapeutiche e processo produttivo di Attertium. Per tale motivo, gli studi eseguiti con Anbinex sono stati considerati applicabili a Attertium.

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

Dal punto di vista clinico il prodotto ha mostrato un buon profilo di efficacia e sicurezza. Lo studio chiave, condotto sulla base delle vigenti linee guida *CPMP/BPWG/2220/99*,ha valutato il profilo farmacocinetico e l’efficacia, attraverso la dimostrazione del recupero funzionale nonché il profilo di sicurezza del prodotto, mediante la valutazione degli eventi avversi e della sicurezza virale. Negli studi supportivi è stata valutata anche l’influenza della concomitante terapia con eparina sul profilo farmacocinetico.

Attertium 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 Attertium è stato considerato favorevole.

**6) PERCHÈ Attertium 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 Attertium 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 (classificazione provvisoria Cnn).

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

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 Attertium.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Attertium**

Il 16 febbraio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) di Attertium.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Attertium 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, il 16 febbraio 2017 l’AIFA ha rilasciato a Grifols Italia l’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) per il medicinale Attertium.

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

Attertium è un medicinale contenente il principio attivo Antitrombina III derivata da plasma umano.

Attertium è un medicinale utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile.

Attertium, il cui codice ATC è B01AB02, fa parte del gruppo dei farmaci chiamati anticoagulanti iniettabili (agenti antitrombotici-gruppo eparinici).

Attertium è impiegato:

* In pazienti con deficit congenito di antitrombina per:

1. Profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni cliniche a rischio (specialmente durante interventi chirurgici o durante il periodo peri-parto), in associazione ad eparina se indicato;
2. Prevenzione della progressione della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in associazione con eparina come indicato.

* In pazienti con deficit acquisito di antitrombina, per la profilassi e terapia nei casi di coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Non sono stati condotti studi specifici di non clinica con Attertium; tuttavia a supporto della sicurezza del medicinale sono stati forniti dati provenienti dalla letteratura per quanto riguarda gli aspetti di farmacologia, farmacocinetica e tossicologia. I test di tossicità a singola dose sono considerati poco significativi in quanto non consentono di stimare effetti tossici o letali o di una relazione dose-effetto. I test di tossicità a dosi ripetute negli animali non sono altresì applicabili a causa della formazione di anticorpi da parte dell’ospite verso le proteine eterologhe.

L’uso di Antitrombina III inoltre non è stato mai associato ad una tossicità embrio-fetale o a potenziali effetti oncogeni o mutageni. Nessun segno di tossicità acuta è stato inoltre documentato in modelli animali.

Pertanto, dal punto di vista di sicurezza non clinica non ci sono obiezioni per l’approvazione.

La ditta ha fornito studi clinici a supporto dell’indicazione terapeutica per il trattamento del deficit di antitrombina III, volti alla valutazione sia della sicurezza che dell’efficacia del prodotto. Gli studi clinici sono stati eseguiti utilizzando il medicinale Anbinex (titolare di AIC Instituto Grifols SA.), che ha la medesima composizione, dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione, indicazioni terapeutiche e processo produttivo di Attertium. Per tali motivi, gli studi eseguiti con Anbinex sono stati considerati applicabili anche ad Attertium.

Le officine coinvolte nell’intero processo di 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 a tali siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa vigente in materia. E’ stato presentato un Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan* – RMP) ritenuto accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato un’adeguata giustificazione per la non presentazione della Valutazione del Rischio Ambientale; questo approccio è stato ritenuto accettabile, in quanto Attertium contiene come principio attivo una proteina fisiologica considerata non comportare un rischio significativo per l’ambiente. Inoltre, nel prodotto finito non sono presenti componenti geneticamente modificate; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano pertanto alcuna problematica di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITÀ**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO ANTITROMBINA III DERIVATA DA PLASMA UMANO**

INN (Recommended International Nonproprietary Name): Human antithrombin III.

Il prodotto è costituito da polvere e solvente per soluzione per infusione, e contiene come principio attivo l’antitrombina III, ottenuta dal plasma umano attraverso un processo di estrazione e purificazione.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea.

Nel processo produttivo non viene isolato il principio attivo, ma viene ottenuto direttamente il prodotto finito. Pertanto, tutte le informazioni relative al processo produttivo e ai controlli eseguiti sono riportate in dettaglio nelle sezioni relative 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 indicati gli appropriati controlli effettuati di processo e degli intermedi.

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

Il materiale di partenza è plasma di origine umana, i cui attributi di origine, qualità e sicurezza sono adeguatamente documentati. Sono state inoltre fornite informazioni dettagliate in merito alle misure di controllo messe in atto nei confronti della potenziale contaminazione da agenti avventizi, virali e non. Tutte le potenziali impurezze note, derivanti dal processo o dal prodotto sono state identificate e caratterizzate; il loro controllo durante il processo produttivo è stato dimostrato.

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

Il prodotto è dispensato in un adeguato contenitore, del quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da un flaconcino di vetro di tipo II, con tappo in gomma bromo butilica, contenente la polvere liofilizzata e da una siringa di vetro di tipo I, preriempita con acqua per preparazioni iniettabili (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 finito 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 del prodotto non ricostituito, se conservato, nel suo confezionamento integro, ad una temperatura inferiore a 30°C. Il prodotto dopo ricostituzione ha una validità di 12 ore se conservato a temperatura di 25°C.

Attertium è disponibile in confezioni contenenti un flaconcino di polvere liofilizzata (500 o 1000 UI di antitrombina III umana), una siringa preriempita con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili, 10 o 20 ml, rispettivamente) e gli accessori per la ricostituzione (un adattatore per flaconcino e un micro filtro).

Gli eccipienti sono i seguenti: D-Mannitolo, sodio cloruro, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili (solvente).

Tutti gli eccipienti sono conformi alle relative monografie di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente di origine umana viene impiegato; 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**

L’intero processo di produzione è stato descritto nel dettaglio *step by step* corredato di 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 processo 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 e che il processo è robusto e riproducibile. 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 da una siringa di vetro di tipo I, preriempita con acqua per preparazioni iniettabili (solvente).

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

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle linee guida vigenti ed i risultati forniti sono entro i limiti delle specifiche indicate. Sulla base di questi risultati è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni per il prodotto non ricostituito, se conservato, nel confezionamento integro, a temperatura inferiore a 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 Attertium è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Attertium dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati presentati studi specifici di non clinica condotti con Attertium; tuttavia, sono stati forniti dati di letteratura a supporto della sicurezza del prodotto. Tali dati riguardano informazioni di farmacologia, farmacocinetica e tossicologia. I test di tossicità a singola dose su modelli animali sono da considerarsi poco significativi, in quanto non consentono di stimare effetti tossici o letali o una relazione dose-effetto attendibile. I test di tossicità a dosi ripetute d’altra parte non sono altresì applicabili a causa della formazione di anticorpi da parte dell’animale ospite verso le proteine eterologhe. L’antitrombina III (principio attivo di Attertium) è un costituente presente fisiologicamente nel plasma umano e come tale esplica la sua azione con modalità sovrapponibile alla proteina endogena andandosi a sommare ai valori plasmatici esistenti del paziente.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Attertium è impiegato:

* In pazienti con deficit congenito di antitrombina per:

1. Profilassi della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in situazioni cliniche a rischio (specialmente durante interventi chirurgici o durante il periodo peri-parto), in associazione ad eparina se indicato;
2. Prevenzione della progressione della trombosi venosa profonda e del tromboembolismo in associazione con eparina come indicato.

* In pazienti con deficit acquisito di antitrombina, per la profilassi e terapia nei casi di coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Oltre agli studi clinici effettuati a supporto delle sopra descritte indicazioni terapeutiche, sono stati forniti dati relativi alla farmacocinetica: l'emivita fisiologica dell'antitrombina III è di circa 3 giorni, ma può essere ridotta a circa 1,5 giorni in caso di concomitante terapia con eparina. In situazioni di grande consumo, l'emivita può ridursi ad ore.

In uno studio clinico in cui l’antitrombina III umana è stata somministrata a 8 pazienti con grave deficit congenito di antitrombina, i test funzionali e l’analisi farmacocinetica modello-indipendente hanno fornito i seguenti risultati:

* Il recupero incrementale è 1,32 (± 0,15%), con un range tra 1,14 e 1,56 % basato su analisi funzionali.
* L’area sotto la curva (area under the curve, AUC) è 66,461 ± 15,445 UI ora/l.
* L’emivita terminale è 98,1 ± 45,0 ore basata su analisi funzionali.
* Il tempo medio di permanenza in circolo (mean residence time, MRT) è 121,7 ± 52,1 ore.
* La clearance è 0,931 ± 0,214 ml/ora/kg.

**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**

Non vengono forniti dati sugli effetti tossici riferiti al principio attivo presente in Attertium per l’impraticabilità degli esperimenti nel modello animale. La Ditta dichiara comunque che non sono descritti negli animali effetti tossici riferiti all’antitrombina III. In Attertium l’antitrombina III è presente in forma immodificata in quanto è ottenuta attraverso purificazione da materiale di origine umana, essendo un normale costituente del plasma umano questa non può esercitare per sé un effetto tossico nell’uomo stesso una volta somministrata.

**Farmacologia clinica**

Sono stati eseguiti studi di farmacocinetica al fine di stabile il regime terapeutico: tali studi hanno consentito la valutazione del recupero incrementale del prodotto in vivo, l’emivita, la variabilità interindividuale di tali parametri , e l’impatto dei diversi fenotipi di malattia sull’emivita del prodotto.

**Efficacia e sicurezza clinica**

La ditta ha fornito studi clinici eseguiti per valutare la sicurezza e l’efficacia nelle seguenti indicazioni terapeutiche: trattamento e profilassi del deficit congenito e acquisito di antitrombina III. Tali studi clinici sono stati eseguiti utilizzando il medicinale Anbinex (titolare di AIC Instituto Grifols SA.), che ha la medesima composizione, dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione, indicazioni terapeutiche e processo produttivo di Attertium. Per tali motivi, gli studi eseguiti con Anbinex sono stati considerati applicabili ad Attertium.

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

In accordo alla Direttiva 2001/83/EU s.m.i.e alle linee guida vigenti , è stato presentato un RMP, che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Attertium.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche  Febbre  Aumentato sanguinamento a causa di interazione con eparina |
| Rischi importanti potenziali | Infezioni virali dovute a contaminazione e trasmissione di agenti patogeni  Aumento del rischio di sanguinamento intracranico e della mortalità nei prematuri (uso off-label) |
| Informazioni mancanti | Uso nella popolazione pediatrica  Uso durante la gravidanza e l’allattamento |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione dei rischi 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 Attertium sono state presentate adeguate informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Attertium 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 Attertium 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 vigenti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).