

**Relazione Pubblica di Valutazione**

Mod. 316/13 Relazione Pubblica di Valutazione Rev. 4 Data : 16/01/2023

**ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC**

 Acido ursodesossicolico,

capsule rigide: 250 mg e 500 mg

**ABC Farmaceutici**

**Numero di AIC: 049673**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC. Esso spiega come ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è stato valutato dall’AIFA e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC E A COSA SERVE?**

ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è un medicinale contenente il principio attivo acido ursodesossicolico ed è disponibile come: capsule rigide contenenti 250 mg e 500 mg di principio attivo.

ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, URSOFALK, autorizzato nell’Unione Europea nello Stato della Norvegia da almeno 8 anni. ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC può essere immesso in commercio solo dopo che sono trascorsi 10 anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.

ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC si usa per:

* dissolvere i calcoli biliari di colesterolo. Questi calcoli non devono essere visibili ai semplici raggi X (essere radiotrasparenti) e non avere più di 15 mm di diametro, altrimenti non si dissolverebbero con UDCA. La cistifellea deve essere ancora funzionante malgrado i calcoli biliari.
* il trattamento della colangite biliare primitiva (CBP), una condizione in cui i dotti biliari nel fegato diventano danneggiati portando ad un accumulo di bile. Questo può causare la formazione di lesioni nel fegato (cirrosi del fegato). Il fegato non deve essere così danneggiato da non funzionare correttamente.
* il trattamento di una malattia del fegato associata a una condizione chiamata fibrosi cistica nei bambini di età compresa tra 6 e 18 anni.

**2) COM’È PRESCRITTO/USATO ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC?**

ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

*Scioglimento dei calcoli biliari:*

La dose raccomandata è di 10-12 mg per kg di peso corporeo al giorno, suddivisa in 2 dosi.

Di media sono necessari tra i 6 e i 24 mesi perché i calcoli biliari si dissolvano. Se la dimensione dei calcoli biliari non diminuisce dopo 12 mesi, deve essere interrotto il trattamento. Durante il trattamento per sciogliere i calcoli biliari, verrà eseguito un test dopo 6-10 mesi di trattamento per verificare se il trattamento ha successo.

*Colangite biliare primitiva:*

La dose raccomandata è di 12-16 mg per kg di peso corporeo al giorno. Per i primi 3 mesi dopo l'inizio del trattamento, bisogna distribuire l'assunzione di ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC nell'arco della giornata. Quando i valori epatici sono migliorati, la dose può essere assunta una volta al giorno, preferibilmente la sera. Non ci sono restrizioni sulla durata del trattamento con questo farmaco per la colangite biliare primitiva. Se il paziente è affetto da colangite biliare primitiva, in rari casi, può manifestare un peggioramento dei sintomi all'inizio del trattamento, ad es. prurito. In tal caso, si può continuare il trattamento con una dose inferiore di ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC. Successivamente, il medico aumenterà ogni settimana la dose giornaliera fino alla dose giornaliera raccomandata. Il medico comunicherà la dose da assumere in base al peso corporeo.

*Uso nei bambini (6-18 anni) con fibrosi cistica:*

La dose raccomandata per i bambini con fibrosi cistica di età compresa tra 6 e 18 anni è 20 mg per kg di peso corporeo al giorno, suddivisi in 2-3 dosi.

Il medico può aumentare ulteriormente la dose a 30 mg per kg di peso corporeo al giorno, se necessario.

Il medico deciderà che dose somministrare al suo bambino in base al peso corporeo.

Deglutire le capsule intere con abbondante liquido.

**3) COME FUNZIONA ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC?**

ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC, il cui codice ATC è A05AA02 contiene il principio attivo acido ursodesossicolico, appartenente alla classe degli acidi biliari, è un acido biliare naturalmente presente in piccole quantità nella bile degli esseri umani.

**4) COME È STATO STUDIATO ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC?**

ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è un medicinale generico. Poiché il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di ACIDO URSODESOSSICOLICO è ben conosciuto in quanto il medicinale di riferimento è autorizzato da almeno 8 anni nell’Unione europea, a supporto dell’efficacia e della sicurezza di ACIDO URSODESOSSICOLICO sono state effettuate prove cliniche di confronto con il medicinale di riferimento per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento URSOFALK. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC?**

ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC È STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dagli Uffici dell’AIFA la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 10, 11 e 12 ottobre 2023, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento URSOFALK, i benefici di ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC sono superiori ai rischi individuati. 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 ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con 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 ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC**

Il **04/04/2024** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC 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 15/07/2024.

**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 ABC FARMACEUTICI SPA l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC il **04/04/2024**.

ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i. (*Generic application*).

ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è un medicinale contenente un principio attivo noto, acido ursodesossicolico, e presente nel medicinale di riferimento URSOFALK autorizzato nell’Unione Europea da più di 8 anni.

ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC, il cui codice ATC è A05AA02, contiene il principio attivo acido ursodesossicolico, un acido biliare idrofilo che si trova in piccole concentrazioni nella bile umana.

Nei pazienti con calcoli biliari radiografici, la somministrazione di acido ursodesossicolico aumenta la solubilità del colesterolo nella bile a causa della maggiore quantità di acido ursodesossicolico nella bile e nel volume biliare totale. Inoltre, l'acido ursodesossicolico riduce l'assorbimento intestinale del colesterolo.

Nel trattamento di pazienti con cirrosi biliare primitiva, sono stati dimostrati diversi meccanismi. Un cambiamento nella composizione della bile con una riduzione degli acidi biliari tossici, endogeni, principalmente lipofili e un aumento dell'acido ursodesossicolico è considerato più significativo.

ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è utilizzato per:

* dissolvere i calcoli biliari di colesterolo. Questi calcoli non devono essere visibili ai semplici raggi X (essere radiotrasparenti) e non avere più di 15 mm di diametro, altrimenti non si dissolverebbero con UDCA. La cistifellea deve essere ancora funzionante malgrado i calcoli biliari.
* il trattamento della colangite biliare primitiva (CBP), una condizione in cui i dotti biliari nel fegato diventano danneggiati portando ad un accumulo di bile. Questo può causare la formazione di lesioni nel fegato (cirrosi del fegato). Il fegato non deve essere così danneggiato da non funzionare correttamente.
* il trattamento di una malattia del fegato associata a una condizione chiamata fibrosi cistica nei bambini di età compresa tra 6 e 18 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC e quelli del medicinale di riferimento URSOFALK autorizzato in UE.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP).

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. È 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 ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; 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 QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO: ACIDO URSODESOSSICOLICO**

Nome chimico: Acido 3*α*,7*β*-diidrossi-5*β*-colanoico

Struttura:



Formula molecolare: C24H40O4

Peso molecolare: 392.56 g/mol

CAS: [128-13-2]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, solubile in etanolo, leggermente solubile in acetone e praticamente insolubile in cloruro di metilene.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for the Quality of Medicines* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di re-test è definito in 60 mesi, quando confezionato in doppio sacco di polietilene in fusto di cartone.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è disponibile in capsule rigide contenenti 250 mg e 500 mg di principio attivo.

Gli eccipienti sono: amido di mais, silice colloidale anidra, magnesio stearato, biossido di titanio (E 171), ossido di ferro giallo (E 172, per il solo dosaggio da 250 mg) e gelatina.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione della gelatina per i quali il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili.

Il solo eccipiente di originale animale è la gelatina; a tutti i produttori di gelatina utilizzati il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato i certificati di conformità alla Farmacopea Europea che ne certificano la sicurezza d’uso.

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 comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento URSOFALK. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti 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 i diversi dosaggi del 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**

ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è confezionato in blister di PVC/Alluminio.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato al 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 5 anni senza nessuna condizione particolare di conservazione.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è considerata adeguata. Pertanto, dal punto di vista chimico-farmaceutico è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati presentati nuovi studi non clinici, in quanto ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC contiene principi attivi noti presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento URSOFALK è autorizzato in Europa da oltre 10 anni.

Pertanto, dal punto di vista non clinico ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI CLINICI**

ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è utilizzato per:

* dissolvere i calcoli biliari di colesterolo. Questi calcoli non devono essere visibili ai semplici raggi X (essere radiotrasparenti) e non avere più di 15 mm di diametro, altrimenti non si dissolverebbero con UDCA. La cistifellea deve essere ancora funzionante malgrado i calcoli biliari.
* il trattamento della colangite biliare primitiva (CBP), una condizione in cui i dotti biliari nel fegato diventano danneggiati portando ad un accumulo di bile. Questo può causare la formazione di lesioni nel fegato (cirrosi del fegato). Il fegato non deve essere così danneggiato da non funzionare correttamente.
* il trattamento di una malattia del fegato associata a una condizione chiamata fibrosi cistica nei bambini di età compresa tra 6 e 18 anni.

**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/home).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è ben conosciuta. ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento URSOFALK è autorizzato in Europa da oltre 10 anni. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC e quelli del medicinale di riferimento URSOFALK.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |
| --- |
| **Acido ursodesossicolico non coniugato corretto per baseline** |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 19629,2 | 19446,2 | 100,94 | 93,55-108,92 |
| **Cmax** | 4693,0 | 4605,5 | 101,90 | 93,69-110,83 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

I risultati dello studio di bioequivalenza USO-P1-498 condotto con il dosaggio da 250 mg possono essere estrapolati al dosaggio da 500 mg, in quanto è stata fornita un’adeguata giustificazioneper la concessione del waiver.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è ben conosciuto.

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

È 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 ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Scompenso epatico, nella cirrosi biliare primitiva
* Diarrea
* Colica biliare
* Ipersensibilità e Reazione cutanea
 |
| Rischi importanti potenziali | * Teratogenicità
 |
| Informazioni mancanti | * Off label use, in pazienti con calcoli biliari calcificati radiopachi, occlusione delle vie biliari, frequenti episodi di colica biliare e ridotta contrattilità della cistifellea
* Off label use, in pazienti con infiammazione acuta della cistifellea o delle vie biliari
* Allattamento al seno
 |

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.

Per maggiori dettagli circa le attività di farmacovigilanza previste per ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Per le capsule rigide da 500 mg, 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/EU 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.

Per le capsule rigide da 250 mg, il bridging report sottomesso dalla ditta è stato ritenuto accettabile.

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

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

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC e il medicinale di riferimento URSOFALK sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio di ACIDO URSODESOSSICOLICO ABC è considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le vigenti linee guida e raccomandazioni italiane ed europee.

Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home).