

**Relazione Pubblica di Valutazione**

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

**URSOFLOR**

 Acido ursodesossicolico,

compresse rivestite con film 500 mg

**So.Se.Pharm S.r.l.**

**Numero di AIC: 026073**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

URSOFLOR è un medicinale contenente il principio attivo acido ursodesossicolico ed è disponibile come: compresse rivestite con film contenenti 500 mg di principio attivo.

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

URSOFLOR si usa:

- Per 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.

- 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.

- Per 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 URSOFLOR?**

URSOFLOR può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Assumere sempre URSOFLOR attenendosi scrupolosamente alle prescrizioni del medico curante. La quantità e la frequenza di assunzione di URSOFLOR dipendono dal peso corporeo e dalle condizioni mediche del paziente.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali. Deglutire la compressa con dell’acqua o altro liquido. Non frantumare o masticare la compressa. Assumere le compresse con regolarità.

**3) COME FUNZIONA URSOFLOR?**

URSOFLOR, 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 URSOFLOR?**

URSOFLOR 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 URSOFLOR 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 URSOFLOR?**

URSOFLOR 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’ URSOFLOR 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 URSOFLOR 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 URSOFLOR?**

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 URSOFLOR.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A URSOFLOR**

Il 07/05/2024 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di URSOFLOR.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con URSOFLOR 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 04/10/2024.

**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 So.Se.Pharm S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale URSOFLOR il 07/05/2024.

URSOFLOR 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/EC s.m.i. (*Generic application*).

URSOFLOR 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.

URSOFLOR, 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.

URSOFLOR è utilizzato per:

* 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;
* 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 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 URSOFLOR 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 URSOFLOR 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 3α,7β-diidrossi-5β-colanoico

Struttura:



Formula molecolare: C24H40O4

Peso molecolare: 392.58 g/mol

CAS: [128-13-2]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, solubile in etanolo (96%), 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, ad eccezione della stabilità e del confezionamento, sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio (doppio sacco di polietilene in fusto di cartone. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

URSOFLOR è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 500 mg di principio attivo.

Gli eccipienti sono: magnesio stearato, polisorbato 80, povidone, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, crospovidone (tipo A), talco, ipromellosa, macrogol 6000.

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 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 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**

URSOFLOR è confezionato in blister di PVC/PVDC/AL.

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 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 URSOFLOR 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 URSOFLOR 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 8 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

URSOFLOR è utilizzato:

* per il trattamento della colangite biliare primitiva (CBP), a condizione che non vi sia cirrosi epatica scompensata.
* Per la dissoluzione dei calcoli biliari di colesterolo nella cistifellea. I calcoli biliari non devono apparire come ombre sulle immagini a raggi X e non devono superare i 15 mm di diametro. La cistifellea deve funzionare nonostante la presenza dei calcoli biliari.
* Per il trattamento di patologie epatobiliari associate a 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 URSOFLOR è ben conosciuta. URSOFLOR contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento URSOFALK autorizzato in UE da più di 8 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 URSOFLOR 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.

|  |
| --- |
| **Ursodiol non coniugato corretto per baseline** |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** (ng.hr/mL) | 19871.6337 | 18485.6295 | 107.50 | (99.97 - 115.60) |
| **Cmax** (ng/mL) | 3383.7739 | 3387.1947 | 99.90 | (91.57 - 108.99) |

*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.

**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 URSOFLOR 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 URSOFLOR.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Nessuno |
| Rischi importanti potenziali | Nessuno  |
| Informazioni mancanti | Nessuna |

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 URSOFLOR si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

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

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

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il bridging report sottomesso dalla ditta è stato ritenuto accettabile.

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

La qualità di URSOFLOR 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 URSOFLOR e il medicinale di riferimento URSOFALK sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio di URSOFLOR 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).