

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**STARAB**

(Rabeprazolo)

**S.F. Group**

**Numero di AIC: 043785**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Starab è un medicinale contenente il principio attivo rabeprazolo ed è disponibile in compresse gastroresistenti contenenti diversi dosaggi del principio attivo: 10 mg, 20 mg.

Starab è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Pariet che è stato autorizzato con procedura decentrata con il Regno Unito come stato di riferimento (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>). Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Pariet.

Starab si usa:

* per trattare le ulcere duodenali attive (ulcere dell’intestino);
* per trattare le ulcere gastriche benigne attive (ulcere dello stomaco);
* per trattare la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), generalmente descritta come infiammazione dell’esofago, associata a dolore, fastidio e bruciore di stomaco, provocati dal reflusso dell’acido dello stomaco nell’esofago, sia moderata che grave;
* per la terapia a lungo termine della MRGE per prevenire la ricomparsa della malattia dopo la scomparsa dei sintomi (terapia di mantenimento della MRGE);
* per i pazienti con un livello estremamente alto di acido dello stomaco, come succede nella sindrome di Zollinger-Ellison;
* per l’eradicazione del batterio *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in pazienti con ulcera peptica in associazione ad appropriati regimi terapeutici antibatterici.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Starab?**

Starab può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Generalmente, la dose raccomandata è di una compressa da 20 mg al giorno; per i sintomi e il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo può essere prescritta una compressa da 10 mg al giorno.

Per la sindrome di Zollinger-Ellison la dose iniziale raccomandata è di 60 mg al giorno che può essere aumentata fino a 120 mg al giorno da assumere anche in due dosi da 60 mg ciascuna.

Per l’eradicazione del batterio *Helicobacter pylori*, la dose raccomandata è di 20 mg due volte al giorno.

Le compresse vanno assunte intere (senza frantumarle o masticarle) con un po’ di acqua o altro liquido; per le indicazioni che prevedono il trattamento una volta al giorno, le compresse devono essere assunte possibilmente la mattina prima di mangiare. In ogni caso, l’efficacia del medicinale non è influenzata dal cibo o dal momento della giornata in cui vengono assunte.

**3) COME FUNZIONA Starab?**

Starab, il cui codice ATC è A02BC04, contiene il principio attivo rabeprazolo che appartiene alla classe dei composti antisecretori, cioè che sopprimono la secrezione acida dello stomaco per inibizione specifica di un enzima che attiva la pompa acida o protonica.

**4) COME È STATO STUDIATO Starab?**

Poiché Starab è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Pariet. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

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

Starab 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’ Starab E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 23-25 marzo 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Pariet, i benefici di Starab 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 (A con nota 48; la nota stabilisce per quali pazienti il medicinale è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale).

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

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 Starab.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Starab**

L’11 agosto 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Starab.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Starab 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 16.07.2015.

**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 S.F. Group l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Starab l’11 agosto 2015.

Starab può essere ottenuto solo dietro 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.

Starab è un medicinale generico contenente il principio attivo rabeprazolo presente nel medicinale di riferimento Pariet, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Starab, il cui codice ATC è A02B C04, contiene il principio attivo rabeprazolo che è un inibitore della pompa protonica appartenente alla classe dei composti antisecretori, i benzimidazoli sostituiti, che non mostrano attività anticolinergica o proprietà antagoniste sui recettori H2 per l’istamina, ma sopprimono la secrezione acida gastrica per inibizione specifica dell’enzima H+/K+-ATPasi (la pompa acida o protonica). L’effetto è dose-dipendente e comporta l’inibizione della secrezione acida, sia basale che stimolata, a prescindere dalla stimolazione.

Starab è indicato per il trattamento di:

• ulcera duodenale attiva

• ulcera gastrica benigna attiva

• malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) sintomatica erosiva o ulcerativa

• terapia a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo (terapia di mantenimento della MRGE)

• trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo da moderata a molto severa (MRGE sintomatica)

• sindrome di Zollinger-Ellison

• eradicazione dell’infezione da *Helicobacter pylori* in associazione ad appropriati regimi terapeutici antibatterici in pazienti con ulcera peptica.

Poiché Starab contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Pariet è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Starab e quelli del medicinale di riferimento Pariet.

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). 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 Starab 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 RABEPRAZOLO**

Nome chimico: 2-[[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole

Sodium salt monohydrate

Struttura:



Formula molecolare:C18H20N3NaO3S · H2O

Peso molecolare: 399.43 g/mol

# CAS: [891191-56-3]

# Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: molto solubile in acqua e metanolo. Solubile in alcol cloroformio e etilacetato. Insolubile in etere ed in n-esano

Polimorfismo: rabeprazolo mostra polimorfismo.

Il principio attivo rabeprazolo non è presente in Farmacopea Europea; i due produttori di principio attivo hanno presentato un ASMF.

Per entrambi i produttori, la sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e degli intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata.

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

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da una doppia busta in PE posta all’interno di una busta in alluminio.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato, per un produttore, un periodo di retest di 9 mesi con conservazione a temperatura inferire a 25°C e, per il secondo, un periodo di retest di 5 anni protetto dall’umidità.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Starab è disponibile in compresse gastroresistenti contenenti 10 mg e 20 mg di rabeprazolo.

Gli eccipienti sono i seguenti:

*compresse 10 mg*

*Nucleo della compressa:* Povidone, Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione, magnesio ossido leggero, Mannitolo (E421), Magnesio stearato

*Rivestimento:* etilcellulosa, magnesio ossido leggero;

*Rivestimento gastroenterico:* Copolimero dell’acido metacrilico-etilacrilato, Talco, Polisorbato 80, Sodio laurilsolfato, Glicole propilenico, Ferro ossido giallo (E172), Titanio diossido (E171), Ferro ossido rosso (E172).

*compresse 20 mg*

*Nucleo della compressa:* Povidone, Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione, magnesio ossido leggero, Mannitolo (E421), Magnesio stearato;

*Rivestimento:* etilcellulosa, magnesio ossido leggero;

*Rivestimento gastroenterico:* Copolimero dell’acido metacrilico-etilacrilato, Talco, Polisorbato 80, Sodio laurilsolfato, Glicole propilenico, Ferro ossido giallo (E172), Titanio diossido (E171).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione della Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione e dei coloranti (ossido di ferro rosso e ossido di ferro giallo), le cui monografie sono presenti nella farmacopea degli Stati Uniti (USP),.

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.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento Pariet.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. 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 tutti i 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**

Starab è confezionato in blister di Alluminio-OPA-PVC/Alluminio. 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 con conservazione a temperatura inferiore a 25°C ed al riparo dell’umidità.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Starab contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Pariet è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Starab è utilizzato nel trattamento di:

• ulcera duodenale attiva

• ulcera gastrica benigna attiva

• malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) sintomatica erosiva o ulcerativa

• terapia a lungo termine della malattia da reflusso gastroesofageo (terapia di mantenimento della MRGE)

• trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo da moderata a molto severa (MRGE sintomatica)

• sindrome di Zollinger-Ellison

• eradicazione dell’infezione da *Helicobacter pylori* in associazione ad appropriati regimi terapeutici antibatterici in pazienti con ulcera peptica.

**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**

La tossicologia di rabeprazolo è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di rabeprazolo è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Starab contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Pariet autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici di Starab e quelli del medicinale di riferimento Pariet. Il primo (studio A) è stato effettuato a digiuno; il secondo (studio B) è stato effettuato con somministrazione di cibo.

Gli studi erano caratterizzati da un appropriato disegno ed sono stati condotti in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore da 20 mg per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

STUDIO A

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 46 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno (circa 10 ore), il medicinale è stato somministrato con acqua; il digiuno è proseguito fino a 4 ore dopo la somministrazione del farmaco. Un soddisfacente periodo di wash-out di 10 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 24 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici dei due principi attivi sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite per i due studi sono state: Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞,, t½. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di AUC0-t,, AUC0-∞, cadono nel range di accettabilità convenzionale di di 0.80-1.25 (80%-125%) e se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax, cadono nel range di accettabilità di 0.75-1.33 (75%-133%).

Risultati

46 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 43 soggetti hanno terminato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **RABEPRAZOLO** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 90.0 | 90.0-101.0 |
| **AUC0-∞** | 93.0 | 93.0-103.0 |
| Cmax | 84.0 | 76.0-94.0 |

STUDIO B

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 98 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione 30 minuti dopo l’assunzione di una colazione ricca di grassi. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 30 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici dei due principi attivi sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite per i due studi sono state: Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞,, t½. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

98 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 80 soggetti hanno terminato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **RABEPRAZOLO** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 96.0 | 90.0-102.0 |
| **AUC0-∞** | 96.0 | 91.0-102.0 |
| **Cmax** | 92.0 | 83.0-102.0 |

*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 Starab è ben conosciuto.

**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 Starab.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Discrasia ematica (trombocitopenia e neutropenia)  Reazioni di ipersensibilità crociata  Interazione con atazanavir (rischio di ridotto assorbimento di atazanavir)  Interazione con itraconazolo and ketoconazolo (rischio di livelli ematici più bassi di questi farmaci con riduzione della loro efficacia)  Aumentato rischio di infezioni gastrointestinali  Aumentato rischio di fratture  Alterazioni degli enzimi epatici  Ipomagnesemia  Mascheramento di patologie maligne gastriche o esofagee |
| Rischi importanti potenziali | NA |
| Informazioni mancanti | Uso nei bambini di età inferiore a 18 anni  Uso in pazienti con gravi alterazioni epatiche  Uso in gravidanza  Uso durante l’allattamento |

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 Starab sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Starab 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/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.

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

La qualità di Starab 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 Starab e il medicinale di riferimento Pariet sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

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>).