

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Confamo 20 mg filmom obložene tablete Confamo 40 mg filmom obložene tablete (famotidin)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Confamo ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Confamo.

Detaljne upute o primjeni lijeka Confamo, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Confamo i za što se koristi?

Confamo je hibridni generički lijek. To znači da je Confamo esencijalno sličan referentnom lijeku *Pepdul® 20 mg mite Filmdabletten/Pepdul® 40 mg Filmdabletten* koji je već odobren u Europskoj uniji. Izraz hibridni generički lijek koristi se zbog razlika u indikacijama između lijeka Confamo i referentnog lijeka. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije.

Confamo filmom obložene tablete se primjenjuju u liječenju sljedećih bolesti kod kojih je indicirano smanjenje lučenja želučane kiseline:

- čira na početnom dijelu tankog crijeva (duodenalni ulkus, čir na dvanaesniku): liječenje i sprječavanje ponovnog nastanka
- dobroćudnog čira na želucu (ventrikularni ulkus, gastrični ulkus)
- stanja u kojem želudac proizvodi previše kiseline (Zollinger-Ellisonovog sindrom)
- simptomatsko liječenje blagog do umjerenog stanja u kojem se kiselina iz želuca vraća u jednjak, što izaziva bol, upalu i žgaravicu (refluksni ezofagitis).

Kako djeluje Confamo?

Confamo sadrži djelatnu tvar famotidin. Pripada skupini lijekova koji se zovu blokatori histaminskih H₂-receptora, a djeluju tako da smanjuju lučenje želučane kiseline.

Kako se primjenjuje Confamo?

Confamo su tablete i uzimaju se s malo tekućine (npr. čaša vode) i gutaju cijele. Mogu se uzimati neovisno o obrocima.

Preporučena doza ovisi o dijagnozi i težini kliničke slike. Liječnik određuje ispravnu dozu. Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja korisnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Confamo?

Budući da je Confamo hibridni generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je jedno kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku Pepdul. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Confamo?

Budući da je Confamo hibridni generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Confamo može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Confamo odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Confamo odgovarajuće farmaceutske kakvoće i terapijski ekvivalentan lijeku Pepdul. Zaključeno je kako je korist primjene lijeka Confamo veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14. i 100/18.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Confamo?

Kako bi se osiguralo da se Confamo koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Confamo, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Confamo

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Confamo 20 mg filmom obložene tablete i Confamo 40 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 21. ožujka 2025. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Confamo, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u svibnju 2025.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Confamo 20 mg filmom obložene tablete
Confamo 40 mg filmom obložene tablete
(famotidin)**

Datum: Svibanj 2025.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Confamo 20 mg filmom obložene tablete i Confamo 40 mg filmom obložene tablete nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 21. ožujka 2025. godine.

Confamo je u indiciran za liječenje sljedećih bolesti kod kojih je indicirano smanjenje lučenja želučane kiseline:

- ulkusa dvanaesnika: liječenje i prevencija relapsa
- benignog ulkusa želuca (ventrikularni ulkus)
- stanja karakteriziranog hipersekrecijom želučane kiseline (Zollinger-Ellisonov sindrom)
- simptomatsko liječenje blagog do umjerenog refluksnog ezofagitisa.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Famotidin je kompetitivni antagonist histaminskih H₂-receptora koji dovodi do inhibicije izlučivanja želučane kiseline posredovane H₂-receptorima. Osim sadržaja kiseline, smanjuje se i sadržaj pepsina te, u manjoj mjeri, volumen bazalnog i želučanog soka koji nastaje nakon stimulacije. Farmakološki učinak na središnji živčani sustav, imunološke, kardiovaskularne ili respiratorne parametre nije opažen.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Confamo 20 mg filmom obložene tablete i Confamo 40 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 32. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek hibridni generički lijek referentnog lijeka *Pepdul® 40 mg Filmtabletten*, nositelja odobrenja Teofarma S.r.l., odobrenog prvi put u Europskoj uniji 1985. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Confamo su filmom obložene tablete koje sadrže 20 mg, odnosno 40 mg famotidina. Pakirane su u PVC//Al blistere. Kutija lijeka jačine 20 mg sadrži 20 ili 30 filmom obloženih tableta, a kutija lijeka jačine 40 mg sadrži 10 ili 30 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri filmom obložene tablete su mikrokristalična celuloza (101), prethodno geliran škrob, hidroksipropilceluloza i magnezijev stearat. Pomoćne tvari u film ovojnici za jačinu 20 mg su *Opadry Yellow* 20A520115: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), talk (E533b), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172). Pomoćne tvari u film ovojnici za jačinu 40 mg su *Opadry Beige* 20A570031: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), talk (E533b), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar famotidin opisana je u Europskoj farmakopeji.

Famotidin je bijeli do žuto-bijeli kristalinični prašak ili kristal, vrlo teško topljiv u vodi, lako topljiv u ledenoj acetatnoj kiselini, vrlo teško topljiv u bezvodnom etanolu, gotovo netopljiv u etilacetatu. Otapa se u razrijeđenim mineralnim kiselinama. Pokazuje polimorfizam.

Za djelatnu tvar famotidin korištena je CEP procedura dva proizvođača djelatne tvari. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Oba proizvođača djelatne tvari imaju važeće Ovjernice Ph. Eur. te se proizvođač lijeka za pojedinosti proizvodnje poziva na Ovjernice.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar famotidin je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećim Ovjernicama oba proizvođača djelatne tvari, uz dodatno propisana ispitivanja raspodjele veličine čestica i mikrobiološke čistoće od proizvođača lijeka.

Dostavljeni su rezultati analize proizvođača lijeka za dvije serije famotidina. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari jedan proizvođač se poziva na CEP, a drugom proizvođaču je prihvaćen predloženi period retestiranja djelatne tvari famotidin od 36 mjeseci.

II.3 Lijek

Confamo 20 mg filmom obložene tablete su žute, kvadratne, blago zaobljene, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „F1“ s jedne strane i bez oznaka s druge strane. Približne dimenzije tableta su 5,20 mm ($\pm 0,2$ mm) x 5,20 mm ($\pm 0,2$ mm).

Confamo 40 mg filmom obložene tablete su smeđe, kvadratne, blago zaobljene, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „F2“ s jedne strane i bez oznaka s druge strane. Približne dimenzije tableta su 7,30 mm ($\pm 0,2$ mm) x 7,30 mm ($\pm 0,2$ mm).

Formulacija lijeka Confamo razvijena je po uzoru na referentni lijek *Pepdul*®. Razvoj lijeka odgovarajuće je opisan.

Provedeno je ispitivanje bioekvivalencije između referentnog i ispitivanog lijeka (na jačini od 40 mg) čime je dokazana njihova bioekvivalentnost. Kao potpora studiji bioekvivalencije dostavljeni su usporedni profili oslobađanja djelatne tvari između bio-serija referentnog lijeka i ispitivanog lijeka u 3 medija. S obzirom da se u dva medija oslobodi više od 85 % djelatne tvari unutar 15 minuta, a za jedan medij f2 je veći od 50, zaključeno je da su profili slični. Za jačinu od 20 mg zatraženo je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*) na temelju dostavljenih usporednih profila oslobađanja djelatne tvari iz jačina lijeka od 40 mg i 20 mg. Zaključeno je da su profili slični jer se u sva tri medija oslobodi više od 85 % djelatne tvari u 15 minuta.

Proizvodni postupak je standardni postupak koji uključuje vlažnu granulaciju te je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće za obje jačine lijeka za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti. Zahtjevom kakvoće propisana su ispitivanja prikladna za ovaj farmaceutski oblik, u skladu su Ph. Eur. i ICH Q6A smjernicom.

Dostavljeni su certifikati analize za po tri serije od obje jačine lijeka. Svi rezultati su unutar propisanih granica zahtjeva kakvoće. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na po tri serije obje jačine lijeka opremljene u pakiranje predloženo za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 30 mjeseci, bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva famotidina su dobro poznata. Budući da je famotidin dulje vrijeme u dostatno opsežnoj kliničkoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije priložio dodatna ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Neklinička dokumentacija dostavljena uz zahtjev za davanje odobrenja temeljena je na literaturnim podacima te je odgovarajuća.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (Environmental risk assessment, ERA)

Podnositelj zahtjeva priložio je obrazloženje za neprovođenje ekotoksikoloških ispitivanja te podatke o potrošnji famotidina u Hrvatskoj. Zaključeno je kako će Confamo preuzeti dio potrošnje već odobrenih lijekova s famotidinom na tržištu što posljedično neće uzrokovati povećanu izloženost okoliša famotidinu te neće predstaviti dodatni rizik za okoliš.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Zahtjev za davanje odobrenja za lijekove Confamo 20 mg filmom obložene tablete i Confamo 40 mg filmom obložene tablete podnesen je prema članku 32. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14. i 100/18.) (hibridni lijek).

Hibridni zahtjev je podnesen s obzirom da je u odnosu na odabrani referentni lijek *Pepdul® Filmdabletten* za predmetni lijek predložena dodatna indikacija „simptomatsko liječenje blagog do umjerenog refluksnog ezofagitisa”.

IV.2 Izvješća o kliničkim ispitivanjima

Dostavljeni su rezultati jednog ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Confamo 40 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim

profilom referentnog lijeka *Pepdul® 40 mg Filmdabletten*, nositelja odobrenja Teofarma S.r.l, s češkog tržišta.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), bioekvivalencija je ispitana s najvećom jačinom lijeka od 40 mg, dok je za jačinu lijeka od 20 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*), s obzirom da su zadovoljeni uvjeti za *biowaiver* propisani smjernicom (sve jačine su proizvedene istim proizvodnim postupkom, kvalitativno su jednake te kvantitativno proporcionalne, farmakokineika famotidina je linearna).

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodjelivosti dozom od 40 mg u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 7 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 32 zdravih, odraslih muškaraca azijskog porijekla. Svi su ispitanici završili ispitivanje te je svih 32 ispitanika uključeno u farmakokinetičku i statističku analizu.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 18 sati nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar famotidin.

Prilikom provođenja ispitivanja nisu zabilježena odstupanja od protokola niti primjena konkomitantne terapije. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina $\pm$ SD, $t_{\max}$ (median, raspon), N=32

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani liječ	937,474 $\pm$ 259,941 (27,728)	950,581 $\pm$ 262,935 (27,660)	130,349 $\pm$ 34,750 (26,659)	2,667 (1,333 – 4,500)
Referentni liječ	881,642 $\pm$ 281,253 (31,901)	892,914 $\pm$ 283,281 (31,725)	125,570 $\pm$ 44,379 (35,342)	2,333 (1,000 – 4,533)
*Omjer (90% CI)	107,63% (99,76% - 116,12%)	/	106,57% (97,29% - 116,73%)	/
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C _{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* ln-transformirane vrijednosti

Omjeri geometrijskih sredina s 90%-tnim intervalima pouzdanosti primarnih farmakokinetičkih parametara (AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} i C_{max}) ispitivanog i referentnog lijeka nalaze se unutar dopuštenog raspona od 80,00 % – 125,00 % te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek jačina 40 mg bioekvivalentni nakon jedne doze lijeka natašte.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačinu lijeka od 20 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između bio-serija referentnog lijeka i ispitivanog lijeka te jačine 20 mg ispitivanog lijeka za koju je zatražen *biowaiver*. Uvjeti u kojima su provedeni usporedni profili oslobađanja su u skladu sa regulatornim standardima te su prihvatljivi.

Obzirom da su profili oslobađanja jačina 20 mg i 40 mg slični u svim ispitivanim medijima, zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiver*) je prihvaćen te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije provedenog s jačinom lijeka od 40 mg mogu ekstrapolirati na jačinu lijeka od 20 mg.

IV.3 Klinička djelotvornost i sigurnost

Za predmetni hibridni lijek predložena je dodatna indikacija koja nije odobrena za referentni lijek *Pepdul*®. Informacije o lijeku za lijek Confamo temelje se na informacijama referentnog lijeka te su, dodatno, unesene relevantne kliničke informacije ključne za predloženu dodatnu indikaciju. Dokumentacija sadrži odgovarajući pregled objavljenih kliničkih podataka za dodatnu indikaciju koje nisu navedene u informacijama referentnog lijeka.

IV.4 Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

IV.5 Plan upravljanja rizikom (Risk Management Plan, RMP)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Confamo.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku, koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Confamo odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i hibridni je generički lijek referentnog lijeka *Pepdul*® 40 mg *Filmdabletten* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Confamo i referentnog lijeka (jačine 40 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka (na jačinama 20 mg i 40 mg) potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Confamo s referentnim lijekom.

Dokumentacija sadrži odgovarajući pregled objavljenih kliničkih podataka za dodatnu indikaciju koja nije navedena u informacijama referentnog lijeka.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Confamo 20 mg filmom obložene tablete i Confamo 40 mg filmom obložene tablete 21. ožujka 2025. godine.