Veljača 2025., verzija 1.

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Triola 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule
(tiotropijev bromid hidrat)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Triola 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka.

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

Što je Triola i za što se koristi?

Triola je hibridni generički lijek što znači da je esencijalno sličan referentnom lijeku Spiriva 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule koji sadrži istu djelatnu tvar, a namijenjen je za lokalno djelovanje u plućima nakon primjene lijeka udisanjem kroz usta. S obzirom da se terapijska ekvivalencija lijeka Triola i referentnog lijeka Spiriva ne može izravno usporediti određivanjem koncentracije lijeka u krvi, koristi se izraz hibridni generički lijek.
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. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek.

Triola pomaže osobama s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) kako bi lakše disali. KOPB je kronična bolest pluća koja dovodi do nedostatka zraka i kašlja. Naziv KOPB vezan je uz stanja kroničnog bronhitisa i emfizema. S obzirom da je KOPB kronična bolest, potrebno je svakodnevno primjenjivati lijek Triola, a ne samo kada bolesnik ima probleme s disanjem ili druge simptome KOPB-a.

Kako djeluje Triola?

Triola sadrži djelatnu tvar tiotropijev bromid hidrat, bronhodilatator dugog djelovanja koji pomaže u otvaranju dišnih putova te olakšava protok zraka u i iz pluća. Redovita primjena tiotropijevog bromid hidrata može pomoći i kod dugotrajnog otežanog disanja. Također, omogućuje bolesnicima da budu dulje aktivni. Svakodnevna primjena tiotropijevog bromid hidrata pomaže u sprječavanju iznenadnog, kratkotrajnog pogoršanja simptoma KOPB-a, koje može trajati nekoliko dana.

Kako se primjenjuje Triola?

Triola se koristi za inhalaciju. Kapsule su namijenjene isključivo za inhaliranje, a ne za primjenu kroz usta. Kapsule nisu namijenjene za gutanje. Uređaj za inhalaciju jedne doze, u koji se stavlja kapsula Triola, buši rupe na kapsuli te omogućava udisanje praška.

Preporučena doza je inhalacija sadržaja jedne kapsule (18 mikrograma tiotropija) jedanput dnevno. Kapsule je potrebno primjenjivati svaki dan u isto vrijeme. Ovo je važno, zato jer Triola djeluje preko 24 sata.
Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Triola?
S obzirom da Triola ima lokalno djelovanje u plućima nakon primjene lijeka udisanjem kroz usta te jednak farmaceutski sastav kao referentni lijek, podnositelj zahtjeva proveo je komparativne *in vitro* studije kojima je dokazana istovjetnost depozicije ispitivanog i referentnog lijeka u plućima te je time dokazana terapijska ekvivalentnost. Koristi i rizici primjene hibridnog generičkog lijeka smatraju se jednakima referentnom lijeku za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je dokazana sigurnost i djelotvornost.

Koje su moguće nuspojave lijeka Triola?
Kao i svi drugi lijekovi, Triola može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.
S obzirom da je Triola hibridni generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.
Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Triola odobren?
HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Triola odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku Spiriva 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule. Zaključeno je kako je korist primjene lijeka Triola veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14. i 100/18.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena lijeka Triola?
Kako bi se osiguralo da se lijek Triola koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i u uputu o lijeku, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni radnici i bolesnici.

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

Ostale informacije o lijeku Triola
Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Triola 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule u promet u Republici Hrvatskoj dano je 16. prosinca 2024. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Triola, 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 veljači 2025.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Triola 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule (tiotropijev bromid hidrat)

Datum: Veljača 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 lijeka Triola 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., Republika Hrvatska dana 16. prosinca 2024. godine.

Ovaj lijek indiciran je u odraslih bolesnika za održavanje bronhodilatacije, u svrhu ublažavanja simptoma kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB).

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

Lijek pripada skupini lijekova za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova.
Triola sadrži tiotropijev bromid hidrat, dugodjelujući specifični antagonist muskarinskih receptora, koji se često naziva i antikolinergik. Vežući se za muskarinske receptore bronhijalne glatke muskulature, tiotropijev bromid hidrat inhibira kolinergičke (bronhokonstrikcijske) učinke acetilkolina, koji se oslobađa iz parasimpatičkih živčanih završetaka. Pokazuje sličan afinitet prema različitim podtipovima muskarinskih receptora (M1-M5). U dišnom sustavu tiotropijev bromid hidrat kompetitivno i reverzibilno antagonizira M3 receptore te na taj način uzrokuje opuštanje bronha. Učinak mu je ovisan o dozi i traje dulje od 24 sata. Dugotrajno djelovanje vjerojatno je posljedica vrlo spore disocijacije od M3-receptora, pokazujući značajno dulje poluvrijeme disocijacije od ipratropija. Kao N-kvarterni antikolinergik, tiotropijev bromid hidrat je topički selektivan (bronhoselektivan) nakon primjene putem inhalacije i ima zadovoljavajuću terapijsku širinu prije mogućnosti pojave sistemskih antikolinergičkih učinaka.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Triola 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule dano je na temelju članka 32. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 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 *Spiriva 18 microgram, inhalation powder, hard capsule* nositelja odobrenja Boehringer Ingelheim International GmbH, Njemačka koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2002. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna kapsula sadrži 18 mikrograma tiotropija, što odgovara 22,5 mikrograma tiotropijevog bromid hidrata, dok jedna inhalacijska doza (doza oslobođena iz nastavka za usta uređaja za inhalaciju jedne doze) sadrži 10 mikrograma tiotropija.

Svako pakiranje sadrži 30 tvrdih kapsula u HDPE bočici zatvorenoj zatvaračem s navojem koji sadrži uložak sa silikagelom i 1 uređaj za inhalaciju, u kutiji. Uređaj za inhalaciju jedne doze RS01 izrađen je od plastičnih materijala akrilonitril butadien stirena (ABS) i nehrđajućeg čelika. Nastavak za usta i komora za kapsule izrađeni su od plastičnih materijala akrilonitril butadien stirena (ABS). Zaštitna kapica i probodni gumbi izrađeni su od plastičnih materijala metil-metakrilat-akrilonitril-butadien-stirena (MABS).

Pomoćne tvari u lijeku su laktoza hidrat (dobivena iz kravljeg mlijeka, može sadržavati malu količinu mliječnih proteina) i hipromeloza (ovojnica kapsule).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar tiotropijev bromid hidrat opisana je monografijom u Europskoj farmakopeji.
Tiotropijev bromid hidrat je bijeli ili žućkasto-bijeli prašak ili kristali, slabo topljiv u vodi, topljiv u metanolu i gotovo netopljiv u metilenkloridu.

Za djelatnu tvar tiotropijev bromid hidrat korištena je CEP procedura. 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.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na Ovjernicu.

Dostavljeni zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za tiotropijev bromid hidrat je odgovarajući te je postavljen u skladu s Ph.Eur. monografijom za tiotropijev bromid hidrat i važećom Ovjernicom proizvođača djelatne tvari.
Priloženi su certifikati analize proizvođača djelatne tvari i proizvođača lijeka za tri serije tiotropijeva bromid hidrata te je utvrđeno da su svi rezultati unutar propisanih granica prema zahtjevu kakvoće.

Za podatke o stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP prema kojem je definiran period retestiranja djelatne tvari od 60 mjeseci, uz čuvanje u odgovarajućem spremniku.

II.3 Lijek

Triola su tvrde, prozirne kapsule od hidroksipropilmetilceluloze, veličine 3 (duljina približno 1,6 cm, a širina približno 0,6 cm) koje sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak inhalata.
Za isporuku lijeka u dišne putove koristi se inhalator. Jedina pomoćna tvar u formulaciji je laktoza hidrat deklarirana prema Ph.Eur. koja ima ulogu nosača djelatne tvari tiotropij bromid hidrata.

Formulacija lijeka Triola razvijena je po uzoru na referentni lijek *Spiriva inhalation powder, hard capsule*. Dokumentacija o razvoju formulacije, koja je kritična za dokazivanje učinkovitosti i terapeutske sigurnosti za lijekove primijenjene u dišne putove, je odgovarajuća. Proizvođač je pokazao *in-vitro* sličnost s referentnim lijekom, u skladu sa smjernicom CPMP/EWP/4151/00 Rev.1. Provedena ispitivanja karakterizacije referentnog lijeka su odgovarajuća.
Farmaceutska kakvoća i performanse inhalatora ispitane su prema smjernici *Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products (EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr)* pri čemu su uvjeti odgovarajuće zadovoljeni.

Proizvodni postupak je detaljno opisan te su naznačena mjesta validacije proizvodnog postupka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka koji propisuju sva ispitivanja bitna za ovaj farmaceutski oblik. Korištene analitičke metode za kontrolu kakvoće lijeka su odgovarajuće opisane i validirane.
Dostavljeni su rezultati analize za tri serije lijeka prema predloženom zahtjevu kakvoće te su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je na tri serije lijeka do 12 mjeseci u dugoročnim i ubrzanim uvjetima te do 6 mjeseci u ubrzanim uvjetima. Svi dobiveni rezultati u svim uvjetima su unutar granica zahtjeva kakvoće bez zabilježenih većih trendova odstupanja.
Ispitivanje stabilnosti lijeka u primjeni pokazalo je odgovarajuću stabilnost tijekom 30 dana na sobnoj temperaturi. Dostavljeni su i rezultati ispitivanja fotostabilnosti koji upućuju da je lijek fotostabilan.
Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 24 mjeseca uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva tiotropijeva bromid hidrata su dobro poznata. Budući je tiotropijev bromid hidrat dulje vrijeme u dostatno opsežnoj 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 navodi kako je predmetni lijek namijenjen kao generička zamjena referentnog lijeka koji je također prisutan na hrvatskom tržištu. Stoga, budući da je riječ o (hibridnom) generičkom proizvodu, ne očekuje se povećanje koncentracije djelatne tvari u okolišu jer će samo zamijeniti korištenje već odobrenog lijeka.

IV. KLINIČKI PODACI

U svrhu davanja odobrenja za lijek Triola, nositelj odobrenja nije proveo vlastita klinička ispitivanja. Zaključak o terapijskoj ekvivalenciji ispitivanog i referentnog lijeka temelji se na dostavljenim farmaceutskim *in vitro* podacima.

Za lijekove za lokalnu primjenu koji djeluju na mjestu primjene, bez sistemske apsorpcije, ispitivanja bioekvivalencije mjerenjem koncentracija u plazmi nisu primjenjiva. Za takve lijekove potrebno je dokazati da je ispitivani lijek terapijski ekvivalentan referentnom lijeku, odnosno da su lijekovi ekvivalentni u smislu djelotvornosti i sigurnosti. Prema važećoj smjernici *Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally inhaled products (OIP) CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 January 2009.* pri dokazivanju terapijske ekvivalencije lijeka za oralnu inhalaciju u sklopu hibridne zakonske osnove moguće je koristiti samo komparativne *in vitro* podatke dobivene validiranom metodom (npr. uređajem

za analizu raspodjele veličine čestica - engl. *multistage impactor/impinger*) s obzirom da su zadovoljeni svi kriteriji koje smjernica navodi.

Ispitivani lijek Triola sadrži jednaku djelatnu tvar kao i referentni lijek.
Također, ispitivani i referentni lijek imaju isti farmaceutski dozirni oblik - inhaler suhog praha (engl. *dry powder inhaler* – DPI).
Ispitivani i referentni lijek imaju isti polimorfni oblik: tiotropijev bromid monohidrat. U svrhu potvrde jednakosti u polimorfnom obliku provedene su XRPD (rendgenska difraktometrija praha) i DSC (diferencijalna pretražna kalorimetrija) analize ispitivanog i referentnog lijeka.
Ispitivani i referentni lijek se kvalitativno ne razlikuju u sastavu pomoćnih tvari zato što sadrže samo laktozu u obliku laktoza monohidrata, a kvantitativna razlika u količini laktoze u jednoj kapsuli ne utječe na djelotvornost niti sigurnost predloženih svojstava ispitivanog lijeka. Razlika u podrijetlu kapsule ispitivanog (kapsula od hidroksipropilmetilceluloze) i referentnog lijeka (želatinska kapsula) nema utjecaja na sigurnost primjene.
Djelotvornost i sigurnost lijeka za inhalacijsku primjenu ovise o depoziciji lijeka na mjesto djelovanja u dišnom sustavu. U svrhu potvrde sličnosti depozicijskog profila ispitivanog i referentnog lijeka podnositelj je dostavio rezultate u kojima je usporedio *in vitro* raspodjelu veličine čestica manjih od 5 μm (engl. *fine particle dose*) ispitivanog i referentnog lijeka korištenjem uređaja Next Generation Impactor na 3 brzine protoka zraka (20, 40 i 50 L/min). Na temelju dostavljenih rezultata dokazana je jednaka plućna depozicija tiortopija iz ispitivanog i referentnog lijeka na brzinama protoka zraka koje su karakteristične za ciljanu populaciju pacijenata, odnosno bolesnike s KOPB-om.
Inhalirani volumen (L) zraka ima funkciju oslobađanja lijeka iz uređaja (inhalera) i dostavljanje u dišne puteve te su rezultati provedenog ispitivanja na ispitivanom i referentnom lijeku pokazali da je masa sitnih čestica za ispitivani i referentni lijek usporediva pri inhaliranim volumenima od 2 L, 4 L i 6 L.
Iako ispitivani i referentni lijek imaju različite uređaje za inhalaciju (Arimed i Handihaler), riječ je o uređajima sličnih karakteristika (jednodozni uređaj s jednom umetnutom kapsulom po dozi). Iz dostavljenih podataka, vidljivo je da su razlike u otporu protoka zraka između ispitivanog i referentnog uređaja za inhalaciju unutar ±15% pri ispitivanom rasponu protoka od 0 – 90 L/min što je u skladu sa smjernicom i prihvatljivo.
Iz provedene usporedbe uniformnosti dostavljene doze (engl. *delivered dose uniformity* - DUSA) ispitivanog i referentnog lijeka pri rasponu brzine protoka zraka od 30, 40 i 50 L/min, razvidno je da se dostavljene doze ispitivanog i referentnog lijeka nalaze unutar ciljne vrijednosti za dostavljene doze referentnog lijeka.
Statistički je uspoređena i masa sitnih čestica (engl. *fine particle mass* - FPD) za ispitivani i referentni lijek te je temeljem dostavljenih podataka utvrđeno da su rezultati ispitivanog lijeka unutar raspona od ±15% s obzirom na definiranu FPD vrijednost ispitivanog lijeka.
Usporedba aerodinamičke raspodjele veličine čestica (APSD) za ispitivani i referentni lijek provedena pri 3 brzine protoka zraka (20, 40 i 50 L/min) te statistička usporedba raspodjele veličine čestica (APSD) ispitivanog i referentnog lijeka (pojedinačne stupnjevi/grupe) za 3 različite brzine protoka zraka nije ukazala na razlike izvan dozvoljenog raspona (±15%) po grupama veličine čestica relevantnima za sigurnost i djelotvornost lijeka.

Slijedom navedenog, može se zaključiti da su zadovoljeni svi farmaceutski *in vitro* kriteriji za dokazivanje terapijske ekvivalencije ispitivanog i referentnog lijeka sukladno smjernici *Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally inhaled products (OIP) CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1 January 2009.*, stoga je moguće prihvatiti izuzeće komparativnih farmakokinetičkih *in vivo* ispitivanja u svrhu dokazivanja terapijske ekvivalencije s obzirom na aspekt djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka.

Zaključno, ispitivani i referentni lijek smatraju se terapijski ekvivalentnima temeljem dostavljenih *in vitro* podataka. Omjer koristi i rizika primjene lijeka Triola u uvjetima uporabe istovjetnima onima referentnog lijeka smatra se pozitivnim.

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.

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 Triola.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate dvaju ispitivanja razumljivosti upute o lijeku, a koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Triola 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i hibridni generički lijek referentnog lijeka Spiriva 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule čija je djelotvornost i sigurnosti primjene dokazana.

S obzirom da je lijek Triola identičan referentnom lijeku (farmaceutski ekvivalentan) zaključeno je da su ispitivani i referentni lijek i terapijski ekvivalentni te nije bilo potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije.

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 lijeka Triola 18 mikrograma, prašak inhalata, tvrde kapsule 16. prosinca 2024. godine.