

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Lutrate depo 3,75 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

**Lutrate depo 22,5 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
(leuprorelinacetat)**

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

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

Što je lijek Lutrate depo i za što se koristi?

Lutrate depo pripada skupini lijekova nazvanih agonisti luteinizirajućeg oslobađajućeg hormona (LHRH) (lijekovi koji dovode do smanjivanja spolnih hormona testosterona i estrogena).

Lutrate depo 3,75 mg i Lutrate depo 22,5 mg primjenjuju se za liječenje uznapredovalog hormonski ovisnog raka prostate u muškaraca.

Lutrate depo 3,75 mg dodatno se primjenjuje za:

- liječenje endometrioze i fibroida u maternici;
- liječenje uznapredovalog hormonski ovisnog raka dojke u pre- i perimenopauzalnih žena;
- liječenje raka dojke u ranom stadiju, u pre- i perimenopauzalnih žena s višim rizikom od povratka bolesti;
- očuvanje funkcije jajnika u premenopauzalnih žena s rakom, koje se liječe kemoterapijom;
- za liječenje prijevremenog puberteta kojeg uzrokuje otpuštanje određenih hormona hipofize (centralni prijevremeni pubertet), u djevojčica mlađih od 9 godina i dječaka mlađih od 10 godina.

Kako djeluje lijek Lutrate depo?

Djelatna tvar u lijeku Lutrate depo je leuprorelinacetat koji djeluje tako da dovodi do smanjivanja koncentracije spolnih hormona testosterona i estrogena u serumu.

Kako se primjenjuje lijek Lutrate depo?

Lutrate depo se primjenjuje pod liječničkim nadzorom, injekcijom u mišić. Ne smije se primijeniti niti jednim drugim putem primjene.

Preporučena doza lijeka Lutrate depo 3,75 mg je jedna injekcija jednom mjesečno. Prašak se rekonstituira u suspenziju koja se primjenjuje kao jednokratna injekcija u mišić jednom mjesečno (otprilike svakih 28 do 33 dana).

Preporučena doza lijeka Lutrate depo 22,5 mg je jedna injekcija svaka tri mjeseca. Prašak se rekonstituiru u suspenziju koja se primjenjuje kao jednokratna injekcija jednom u tri mjeseca.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Lutrate depo?

U svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka Lutrate depo nositelj odobrenja dostavio je vlastite podatke o kliničkim ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka u bolesnika s uznapredovalim rakom prostate. Navedena ispitivanja pokazala su da je Lutrate depo djelotvoran u liječenju bolesnika s uznapredovalim rakom prostate.

Nositelj odobrenja je ostale indikacije lijeka Lutrate depo 3,75 mg potkrijepio iscrpnim literaturnim podacima.

Koje su moguće nuspojave lijeka Lutrate depo?

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

Vrlo česta nuspojava (može se javiti u više od 1 na 10 osoba) koja se može javiti pri primjeni lijeka Lutrate depo kod muškaraca jest navala vrućine, dok su vrlo česte nuspojave kod žena nesаница, nervoza, smanjeni spolni nagon, glavobolja, navale vrućine, upala rodnice (vaginitis).

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku.

Na koji način je lijek Lutrate depo odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja lijeka Lutrate depo priloženi su rezultati po jednog kliničkog ispitivanja faze III za svaku jačinu lijeka kod bolesnika s uznapredovalim rakom prostate te pregled objavljene znanstvene literature.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je korist primjene lijeka Lutrate depo veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

U postupku izmjene odobrenja za lijek Lutrate depo 3,75 mg odobrene su dodatne indikacije, na temelju dostavljenih podataka iz znanstvene literature.

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

Kako bi se osiguralo da se Lutrate depo 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 Lutrate depo, 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 Lutrate depo

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Lutrate depo 3,75 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem i Lutrate depo 22,5 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem u promet u Republici Hrvatskoj dano je 28. veljače 2018. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Lutrate depo, 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 travnju 2023.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Lutrate depo 3,75 mg prašak i otapalo za suspenziju za
injekciju s produljenim oslobađanjem**

**Lutrate depo 22,5 mg prašak i otapalo za suspenziju
za injekciju s produljenim oslobađanjem
(leuprorelinacetat)**

Datum: Travanj 2023.

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 Lutrate depo 3,75 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem i Lutrate depo 22,5 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., dana 28. veljače 2018. godine.

Lijek Lutrate depo 3,75 mg i Lutrate depo 22,5 mg indiciran je za liječenje hormonski ovisnog uznapredovalog raka prostate.

Lijek Lutrate depo 3,75 mg dodatno je indiciran za:

- liječenje endometrioze, uključujući liječenje boli i smanjenje endometriotičkih žarišta;
- liječenje fibroida maternice prije operacije, radi smanjenja njihove veličine i s njima povezanog krvarenja;
- liječenje raka dojke kod premenopauzalnih i perimenopauzalnih žena kod kojih je indicirana hormonska terapija;
- kao adjuvantno liječenje u kombinaciji s tamoksifenom ili inhibitorom aromataze, za liječenje ranog stadija hormonski ovisnog raka dojke u pre- i perimenopauzalnih žena s povećanim rizikom povratka bolesti (mlađa dob, viši stupanj tumora, zahvaćenost limfnih čvorova). U žena koje su ranije primale kemoterapiju, premenopauzalni status mora se potvrditi nakon završetka kemoterapije.
- očuvanje funkcije jajnika u premenopauzalnih žena s neoplazijama, liječenih kemoterapijom, u kojih je moguće preuranjeno oštećenje funkcije jajnika. Lutrate depo 3,75 mg nije zamjena za uobičajene metode očuvanja plodnosti. Liječenje GnRH analogima treba se pažljivo razmotriti od slučaja do slučaja, na temelju odnosa koristi i rizika.
- liječenje centralnog prijevremenog puberteta (djevojčice mlađe od 9 godina i dječaci mlađi od 10 godina).

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

Leuprorelinacetat ima snažna svojstva LHRH agonista pri kratkotrajnoj ili intermitentnoj terapiji, međutim kod kontinuirane terapije, LHRH analogi inhibiraju sekreciju gonadotropina i suprimiraju testikularnu i ovarijsku steroidogenezu. Ovaj učinak je reverzibilan s prekidom primjene lijeka.

Nakon vezanja na LHRH receptore hipofize, leuprorelinacetat uzrokuje početni porast cirkulirajućih vrijednosti luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH) u muškaraca i žena. U muškaraca, razine su se inicijalno povisile kao odgovor na rano otpuštanje luteinizirajućeg hormona, te pale do kastracijskih razina nakon približno 2 – 4 tjedna. U premenopauzalnih žena, razine estradiola će se sniziti do postmenopauzalnih razina unutar mjesec dana od početka primjene lijeka.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Lutrate depo dano je na temelju članka 26. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.), kao poznata djelatna tvar.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na rezultatima dvaju kliničkih ispitivanja faze III kod bolesnika s uznapredovalim rakom prostate te podupirućim literaturnim podacima.

Ostale indikacije lijeka Lutrate depo 3,75 mg potkrijepljene su podacima iz znanstvene literature.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna bočica lijeka Lutrate depo 3,75 mg sadrži 3,75 mg leuprorelinacetata (što odgovara 3,57 mg leuprorelina). 1 ml rekonstituirane suspenzije sadrži 1,875 mg leuprorelinacetata.

Jedna bočica lijeka Lutrate depo 22,5 mg sadrži 22,5 mg leuprorelinacetata (što odgovara 21,42 mg leuprorelina). 1 ml rekonstituirane suspenzije sadrži 11,25 mg leuprorelinacetata.

Pakiranje lijeka uključuje sljedeći komplet:

- Jednu staklenu bočicu (tip I) koja sadrži 3,75 mg, odnosno 22,5 mg leuprorelinacetata u obliku liofiliziranog praška, zatvorenu halogeniranim brom butilnim čepom i aluminijskim prstenom s plastičnom „flip-off“ kapičom.
- Jednu napunjenu staklenu (tip I) štrcaljku koja sadrži 2 ml otapala, zatvorenu elastomernom kapičom.
- Jedan polikarbonatni/HDPE adapterski sustav koji uključuje jednu sterilnu iglu (20G).

Pomoćne tvari u lijeku Lutrate depo 3,75 mg su u prašku (bočica): polisorbit 80; manitol (E 421); karmelozanatrij (E 466); trietilcitrat; 50:50 poli(D,L-laktatna-koglikolatna kiselina) (PLGA), a u otapalu (štrcaljka): manitol (E 421); natrijev hidroksid, razrijeđen (za podešavanje pH vrijednosti); kloridna kiselina, razrijeđena (za podešavanje pH vrijednosti); voda za injekcije.

Pomoćne tvari u lijeku Lutrate depo 22,5 mg su u prašku (bočica): polisorbit 80; manitol (E 421); karmelozanatrij (E 466); trietilcitrat; poli(D, L-laktatna kiselina) (PLA), a u otapalu (štrcaljka): manitol (E 421); natrijev hidroksid, razrijeđen (za podešavanje pH vrijednosti); kloridna kiselina, razrijeđena (za podešavanje pH vrijednosti); voda za injekcije.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar leuprorelinacetat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Leuprorelinacetat je sintetički nonapeptid koji djeluje kao agonist hormona LHRH. U odnosu na strukturu prirodnog (svinjskog/ovčjeg) LHRH, njegov analog leuprorelin sadrži dvije mutacije u slijedu aminokiselina. Higroskopian je, bijeli do gotovo bijeli prašak.

Za djelatnu tvar leuprorelinacetat 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 CEP.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar leuprorelinacetat je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom. Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za tri serije leuprorelinacetata. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Budući da se period retestiranja djelatne tvari ne navodi u Ovjernici, proizvođač djelatne tvari je proveo ispitivanja stabilnosti prema ICH protokolu na više serija leuprorelinacetata. Potvrđen je period retestiranja djelatne tvari od 36 mjeseci uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C, zaštićeno od svjetlosti.

II.3 Lijek

Lijek Lutrate depo dolazi u obliku liofiliziranog praška u staklenoj bočici i pripadajućeg otapala (0,8%-tna otopina manitola) u napunjenoj štrcaljki. Rekonstitucijom nastaje suspenzija s produljenim oslobađanjem za primjenu u mišić.

Formulacija sadrži djelatnu tvar uklopljenu u mikrosfere od biorazgradivog polimera (PLGA za Lutrate depo 3,75 mg; odnosno PLA za Lutrate depo 22,5 mg) i trietilcitrata (TEC). Nakon rekonstitucije i primjene lijeka polimeri se polako biorazgrađuju, što omogućuje produljeno otpuštanje djelatne tvari kroz period od jednog mjeseca (Lutrate depo 3,75 mg), odnosno tri mjeseca (Lutrate depo 22,5 mg).

Bočica sadrži bijeli do gotovo bijeli prašak bez stranih čestica, a štrcaljka otapalo koje je bistra, bezbojna otopina bez čestica (pH 4,5 – 7,0).

Dodatni pribor u pakiranju lijeka je sterilni dodatak/adapter MIXJECT s uključenom iglom 20G (CE oznaka) za direktan prijenos priloženog otapala iz štrcaljke u bočicu s praškom te prijenos dobivene suspenzije nakon rekonstitucije nazad u štrcaljku i primjenu lijeka injekcijom. Adapter se pričvrsti na bočicu s praškom kako bi probušio čep te se povezuje s priloženim otapalom u napunjenoj štrcaljki. Time je omogućen direktni ulazak otapala u bočicu s praškom, a nakon rekonstitucije prijenos dobivene suspenzije nazad u štrcaljku kroz dvosmjerni ventil adaptera. Na taj se način čep bočice buši samo jednom, a bočica, adapter, štrcaljka i igla ostaju povezani tijekom cijelog postupka, čime je osigurana sterilnost lijeka za primjenu.

Prašak

Bočica s praškom sadrži 3,75 mg, odnosno 22,5 mg leuprorelinacetata.

Cilj farmaceutskog razvoja bio je postizanje formulacije s učinkovitim sustavom koji će nakon intramuskularne primjene lijeka omogućiti otpuštanje djelatne tvari tijekom određenog vremenskog perioda. Proizvođač je prvo razvio depo formulaciju iz koje se tijekom jednog mjeseca otpušta djelatna tvar (3,75 mg), a zatim je, temeljem prikupljenih saznanja i iskustva, razvio depo formulaciju za otpuštanje tijekom tri mjeseca (22,5 mg).

Dostavljeni su opširni podaci o razvoju formulacije mikrosfera, temeljeni na literaturnim referencama i saznanjima o formulacijama ostalih leuprorelina s tržišta. Ispitivan je utjecaj količine trietilcitrata i svojstava polimera na oslobađanje leuprorelina/smanjenje testosterona (*in vitro* i *in vivo*) i odabir doze (3,75 mg vs. 7,5 mg; 11,25 mg vs. 22,5 mg) te su konačne formulacije odabrane temeljem rezultata preliminarnih nekliničkih i kliničkih ispitivanja.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o razvoju postupka proizvodnje mikrosfera i lijeka.

Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Proizvodni postupak sastoji se od dvije osnovne faze: proizvodnja mikrosfera (međuprodukt)

i proizvodnja bočica s praškom (lijek). Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priložen je zahtjev kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti lijeka za obje jačine lijeka (3,75 mg i 22,5 mg). Svi parametri u zahtjevu kakvoće ispituju se na prašku (osim ispitivanja veličine čestica nakon rekonstitucije te zahtjeva za izgled/boju rekonstituirane suspenzije), a uključuju uobičajena ispitivanja za parenteralne pripravke, u skladu s Ph. Eur. te opća i specifična ispitivanja, u skladu sa smjernicom ICH Q6A.

Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su certifikati analize za po tri proizvodne serije svake jačine (validacijske) i po jedne serije pilot veličine korištene u kliničkim ispitivanjima. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je u skladu s važećim smjernicama na proizvodnim serijama, zasebno za svaku jačinu lijeka. Uz uvjete čuvanja propisane smjernicom *Guideline on Stability Testing: Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products*, proizvođač je u program ispitivanja uključio i čuvanje na temperaturi $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$, kao dodatni uvjet dugoročnog čuvanja. Dostavljeni su i podaci o ispitivanju fotostabilnosti za obje jačine lijeka, u skladu sa smjernicom ICH Q1B te je zaključeno kako izlaganjem svjetlosti ne dolazi do značajnih promjena u lijeku. Na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti, za obje jačine lijeka prihvaćen je predloženi rok valjanosti od 3 godine, uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C .

Otapalo

Napunjena štrcaljka sadrži 2 ml otapala koje je 0,8%-tna otopina manitola u vodi za injekcije. Cilj razvoja bio je dobiti 0,8%-tnu otopinu manitola koja će se koristiti za rekonstituciju Lutrate depo praška. S obzirom na dugogodišnju prisutnost navedenog otapala u kliničkoj primjeni, nisu provedene posebne studije razvoja formulacije, već je odabrana formulacija prisutna na tržištu.

Prijavljena su dva proizvođača otapala.

0,8%-tna otopina manitola proizvodi se standardnim postupkom proizvodnje tekućih sterilnih farmaceutskih oblika. Priložen je shematski prikaz proizvodnog postupka s navedenim parametrima procesne kontrole i kritičnim parametrima te je opisan postupak po koracima.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi zahtjev kakvoće za otapalo obuhvaća jednake parametre ispitivanja i kriterije prihvatljivosti za puštanje u promet i u roku valjanosti. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen je u skladu sa smjernicom *Note for Guidance Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new substances and new drug products: Chemical Substances* (CPMP/ICH/367/96) i Ph. Eur. monografijom „Parenteralni pripravci“.

Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su certifikati analize za po tri proizvodne serije otapala od svakog proizvođača. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti otapala provedeno je u skladu s važećim smjernicama na više proizvodnih serija oba proizvođača otapala. Svi rezultati ispitivanja u dugoročnim i ubrzanim uvjetima čuvanja nalaze se unutar postavljenih zahtjeva. Temeljem dostupnih rezultata,

proizvođač predlaže rok valjanosti otapala do 48 mjeseci, bez posebnih uvjeta čuvanja. S obzirom da se radi o otapalu za rekonstituciju praška, rok valjanosti ovisi o roku valjanosti praška, koji je kraći.

Stoga je prihvaćen rok valjanosti lijeka Lutrate depo od 3 godine, uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Lijek Lutrate depo sadrži poznatu djelatnu tvar leuprorelinacetat te je odobren kao lijek s cjelovitom dokumentacijom. S obzirom na prethodno dostupne opsežne nekliničke podatke o djelatnoj tvari, kao i na podatke o kliničkoj primjeni leuprorelinacetata u terapiji predložene indikacije, strategija nekliničkih ispitivanja bila je fokusirana uglavnom na potvrdu učinka lijeka, supresiju nivoa testosterona ispod kastracijske razine $\leq 0,5$ ng/ml. Podnositelj zahtjeva se djelomično poziva na publicirane literaturne podatke kako bi dokumentirao neke od nekliničkih i kliničkih dijelova dokumentacije.

III.2 Farmakologija

Leuprorelin je sintetički nonapeptid koji djeluje kao agonist luteinizirajućeg oslobađajućeg hormona (LHRH) koji potiče sekreciju LH i FSH. U odnosu na strukturu prirodnog (proizvodi se iz svinjskog/ovčjeg izvora) LHRH, njegov sintetički analog leuprorelin sadrži dvije mutacije u slijedu aminokiselina. Primjena leuprorelinacetata rezultira inicijalnim povišenjem cirkulirajućih vrijednosti LH i FSH što dovodi do prolaznog povišenja vrijednosti gonadalnih steroida (testosterona i dihidrotestosterona). Kontinuirana primjena leuprorelinacetata rezultira smanjenjem vrijednosti LH i FSH. Kao rezultat, Leydigove stanice u testisima prestaju stvarati testosteron, što rezultira smanjivanjem koncentracije testosterona u serumu do kastracijske razine ($\leq 0,5$ ng/ml u serumu), a razine estrogena kod žena reducirane su na postmenopauzalne vrijednosti. Izneseno smanjenje vrijednosti zamijećeno je unutar 2 do 4 tjedna nakon početka liječenja i održano je dok traje terapija. Dakle, postiže se supresija testikularne (ili ovarijske) steroidogeneze, odnosno biokemijska kastracija.

Provedeno je nekoliko nekliničkih ispitivanja s formulacijom lijeka Lutrate depo obje jačine (3,75 mg/ml i 22,5 mg/ml). Kod jednomjesečne formulacije kastracijske razine postignute su 7-14 dana nakon primjene i održane su do 42 dana nakon jednokratne intramuskularne primjene. Kod tromjesečne formulacije kastracijske razine postignute su 14. do 21. dan nakon primjene i održane su do 112 dana nakon jednokratne intramuskularne primjene.

III.3 Farmakokinetika

Leuprorelinacetat primijenjen oralno nije aktivan zbog oskudne permeabilnosti membrana i gotovo potpune inaktivacije intestinalnim proteolitičkim enzimima. Kod depo LH-RH agonista nakon primjene dolazi do brzog otpuštanja koje traje oko 3 dana, nakon čega slijedi plato faza sporijeg otpuštanja uz gotovo konstantne serumske razine te faza sporog smanjivanja koncentracije kroz nekoliko tjedana.

Nekliničkim ispitivanjima ispitan je profil otpuštanja predloženih formulacija lijeka. Kod lijeka Lutrate depo 3,75 mg krivulja leuprorelina pokazuje inicijalnu fazu od dana 0 do dana 3 te konstantno otpuštanje nakon toga do dana 42 (kraj ispitivanja). Kod lijeka Lutrate depo

22,5 mg dolazi do inicijalnog porasta koncentracije leuprorelina, nakon čega slijedi progresivno smanjenje razina u plazmi do vrijednosti oko 1000 pg/ml 28 dan. Ove vrijednosti se održavaju do 98 dana, kada se koncentracije počnu smanjivati do kraja ispitivanja (112 dana).

III.4 Toksikologija

Akutna toksičnost

Općenito, akutna toksičnost leuprorelinacetata je niska. Publicirane su LD₅₀ vrijednosti od >5000 mg/kg za oralnu, subkutanu i intraperitonealnu primjenu.

Toksičnost ponovljenih doza

Učinak leuprorelinacetata i formulacije s produljenim oslobađanjem nakon primjene kroz period od 3, 6, 12 i 24 mjeseca ispitivan je na različitim životinjama. Kod štakora primjena formulacije s produljenim oslobađanjem kroz 3 mjeseca nije značajnije utjecala na sistemsku toksičnost, osim na očekivani učinak na spolne organe. Zapaženo je smanjenje hipofize (ne kod 6 mjesečnog ispitivanja) kod ženki kod primjene svih doza te pri najvišim dozama i kod mužjaka te povećanje težine timusa kod ženki kod primjene svih doza, neovisno o dozi. Kod 12 i 24 mjesečnog ispitivanja opaženi su adenomi hipofize i povećanje težine.

Kod pasa je u 12 mjesečnom ispitivanju (dnevna primjena doza do 4,8 mg/kg i primjena formulacije s produljenim oslobađanjem 32 mg/kg) opaženo smanjenje relativne težine bubrega, bez histopatološke korelacije, dok su kod majmuna (dnevna primjena doza do 10 mg/kg) uočene promjene na spolnim organima i o dozi ovisno povećanje relativne težine hipofize.

Dodatno je zapažena redukcija mineralne gustoće femoralne koštane srži i mineralnog sadržaja kosti, što se pokazalo reverzibilnim nakon simultane primjene konjugiranog estrogena, biofosfata i analoga D3 vitamina kroz 8 tjedana.

Genotoksičnost

Nije ustanovljena genotoksičnost/mutagenost leuprorelinacetat u standardnim ispitivanjima genotoksičnosti/mutagenosti.

Kancerogenost

U 12 mjesečnom ispitivanju (supkutane dnevne doze do 16 mg/kg) i 24 mjesečnom ispitivanju (supkutane dnevne doze do 4 mg/kg) toksičnosti ponovljenih doza i kancerogenosti leuprorelinacetata, kod štakora su opaženi, o dozi ovisni, benigna hiperplazija i benigni adenomi hipofize, dok je nalaz bio negativan kod pasa (doze do 10 mg/dan) i majmuna (doze do 32 mg/dan) u 12 mjesečnom ispitivanju i miševa (doze do 60 mg/dan) u 24 mjesečnom ispitivanju. Pri kraju 24 mjesečnih ispitivanja, kod ženki štakora su zabilježeni adenomi Langerhansovih stanica, neovisni o dozi, a kod mužjaka adenomi testikularnih intersticijskih stanica. Leuprorelinacetat je također jedan od brojnih spojeva koji uzrokuju hiperplaziju Leydigovih stanica i tumore kod mužjaka štakora, no uzevši u obzir specifične razlike između štakora i ljudi vezano uz kontrolni mehanizam Leydigovih otočića, smatra se da je ovaj nalaz od malog značaja za ljude.

Primjena leuprorelinacetata u ljudi se ne povezuje s pojavom adenoma hipofize. U izvješću nekliničkog stručnjaka se navode podaci primjene leuprorelinacetata u ljudi u dnevnim dozama do 10 mg u razdoblju od 3 godine i 20 mg u razdoblju od 2 godine tijekom koje nisu uočene promjene u hipofizi. Do sada je zabilježen samo jedan slučaj hiperplazije (nodularne) hipofize kod ljudi, gdje se učinak leuprorelinacetata ne može isključiti. Zaključuje se da je mala vjerojatnost da bi nalaz adenoma hipofize kod štakora mogao negativno utjecati na

omjer koristi i rizika za predmetni lijek, obzirom na predložene indikacije za specifičnu populaciju.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Neklinička ispitivanja su pokazala reproduktivnu toksičnost leuprorelinacetata kod oba spola, kao što je bilo očekivano na temelju poznatih farmakoloških svojstava. Kod ženki štakora i kunića zabilježeni su embriotoksičnost i fetotoksičnost, što nije od kliničkog značaja obzirom da Lutrate depo nije indiciran za primjenu u žena. Nije uočena teratogenost. U kunića su zapaženi erektilna disfunkcija i poremećaj penilne hemodinamike. U različitim ispitivanjima provedenim na štakorima, psima, svinjama i majmunima potvrđen je oporavak reproduktivnih funkcija po prestanku primjene lijeka i odgovarajućeg vremena oporavka.

Lokalna podnošljivost

Na mjestu primjene leuprorelinacetata s produljenim oslobađanjem zabilježene su lokalne reakcije kao: blaga bol neposredno nakon injiciranja, prolazno blago crvenilo i u rijetkim slučajevima induracija (otvrdnuće).

Provedena su ispitivanja lokalne podnošljivosti formulacija s produljenim oslobađanjem kod kunića, s i bez leuprorelinacetata (ukupno 4 subkutane injekcije primijenjene u intervalu od 4 tjedna). Makroskopski i mikroskopski pregled mjesta injiciranja 2., 14. i 56. dan nakon primjene ukazuju da nema razlika kod primjene formulacije s i bez leuprorelinacetata. Nisu opažene toksične promjene na okolnoj koži i mišićnom tkivu, što upućuje na dobru lokalnu podnošljivost predmetnog lijeka.

Ostala ispitivanja toksičnosti

Formulacija s produljenim oslobađanjem nije uzrokovala (serum izloženih životinja) pasivnu kutanu anafilaktičku reakciju na zamorčićima. Kod injiciranih miševa nisu nađena haptenski specifična antitijela.

Toksičnost pomoćnih tvari i potencijalna toksičnost onečišćenja u lijeku su evaluirani. Ne očekuje se toksični učinak navedenih tvari u količinama u kojima se koriste za ovaj tip formulacije.

III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

Dostavljeno je odgovarajuće obrazloženje o neprilaganju ERA-e. U obrazloženju je navedeno da je djelatna tvar peptidne strukture te sukladno *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use* (EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr1) nije provedena procjena rizika za okoliš.

U obrazloženju se dodatno navodi da lijek neće uzrokovati povećani rizik za okoliš vezano uz skladištenje, distribuciju i uklanjanje te da su svi sastojci lijeka deklarirani kao ne-GMO.

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Dostavljena neklinička dokumentacija, temeljena na podacima vlastitih ispitivanja te publiciranim literaturnim podacima, ocijenjena je odgovarajućom.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Zahtjev za davanje odobrenja za lijekove Lutrate depo 3,75 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem i Lutrate depo 22,5 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem podnesen je prema članku 26. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.), tj. kao lijek s poznatom djelatnom tvari, za koji je dostavljena cjelovita dokumentacija.

Podnositelj zahtjeva se djelomično poziva na publicirane literaturne podatke kako bi dokumentirao neke od kliničkih dijelova dokumentacije. Djelotvornost i sigurnost dokazani su šestomjesečnim kliničkim studijama faze III kod bolesnika s uznapredovalim rakom prostate. Provedena je po jedna klinička studija faze III za svaku jačinu lijeka kod bolesnika s uznapredovalim rakom prostate.

Za ostale indikacije lijeka Lutrate depo 3,75 mg nisu priložene kliničke studije faze III, nego se nositelj odobrenja poziva na podatke iz znanstvene literature.

Proizvođač lijeka razvio je dvije formulacije s produljenim otpuštanjem lijeka leuprolid depo za liječenje raka prostate. Lijek u dozi od 3,75 mg primjenjuje se jednom mjesečno, a u dozi od 22,5 mg jednom u tri mjeseca. Radi se o istim farmaceutskim oblicima sa sličnim profilom djelotvornosti i sigurnosti kao formulacije leuprolida koje već postoje na tržištima diljem svijeta.

Klinički program je proveden s ciljem utvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti dvije formulacije leuprorelinacetata s produljenim oslobađanjem namijenjenih liječenju raka prostate. Ispitivanje faze III, studija CRO 04-62, provedeno je radi utvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka u dozi od 3,75 mg u bolesnika s rakom prostate. Provedena su dva pilot farmakološka ispitivanja, studija CRO 02-43 i studija CRO 03-46 u zdravih dobrovoljaca, kako bi se evaluirali farmakodinamički (PD) i farmakokinetički (PK) profili formulacije lijeka koji je namijenjen za jednomjesečnu primjenu. Studija CRO 02-43 je provedena kako bi se utvrdila najprikladnija 7,5 mg formulacija u odnosu na sadržaj TEC-a, a studija CRO 03-46 omogućila je usporedbu dviju jačina, 3,75 mg i 7,5 mg vs njihovih referentnih lijekova koji se nalaze na tržištu (Procrin 7,5 mg i Lucrin depot 3,75 mg, Abbott Laboratories). Surogatni marker djelotvornosti bila je serumska vrijednost testosterona, s posebnim naglaskom na vrijednosti na 28. i 168. dan. Sekundarni ishodi uključivali su serumske vrijednosti leuprolida, LH, FSH i PSA. Klinički ishodi bili su WHO/ECOG procjena općeg tjelesnog stanja bolesnika, koštana bol, urinarna bol te urinarni simptomi.

Za lijek u dozi od 22,5 mg proizvođač lijeka je također proveo ispitivanje faze III, studija GP/C/05/PRO kod bolesnika s rakom prostate upotrebljavajući jednaki dizajn i surogatne markere djelotvornosti kao i za formulaciju namijenjenu za primjenu jednom mjesečno.

Proveden je pregled objavljenih kliničkih studija s leuprorelinom kao potpora svim ostalim indikacijama lijeka Lutrate depo 3,75 mg. Priložene su stručne smjernice koje preporučuju primjenu LHRH agonista u navedenim indikacijama.

S obzirom na farmakodinamička svojstva lijeka i mehanizam djelovanja prihvatljiv je pristup nositelja odobrenja s pozivanjem na ekstenzivne podatke o djelotvornosti i sigurnosti koji postoje za lijekove drugih nositelja odobrenja, prvenstveno za lijek Enantone. Nositelj odobrenja dostavio je dokaze o ekvivalentnosti u pogledu fizikalno-kemijskog sastava lijekova različitih nositelja odobrenja. A, s obzirom na farmakodinamička svojstva leuprorelinacetata, očekuje se i terapijska ekvivalencija.

IV.2 Farmakokinetika

PK (i/ili PD) profil formulacije leuprorelinacetat depoa namijenjene za primjenu jednom mjesečno karakteriziran je sljedećim ispitivanjima:

- Studija faze I, primjena jednokratne doze i.m. kod 10 zdravih muških ispitanika, dizajnirana za usporedbu PK profila dvije formulacije leuprorelinacetat depoa od 7,5 mg koje se razlikuju u sadržaju TEC-a (formulacija A i B), provedena tijekom 56 dana (studija CRO 02-43).
- Studija faze I, primjena jednokratne doze i.m. kod 20 zdravih muških ispitanika, dizajnirana za usporedbu PK profila leuprorelinacetat depoa u dozi od 3,75 i 7,5 mg (formulacija B) i referentnih lijekova koji su se nalazili na tržištu: Lucrin depot 3,75 mg i Procrin 7,5 mg, provedena tijekom 56 dana (studija CRO 03-46).
- PK analiza podskupine od 12 bolesnika s rakom prostate iz ispitivanja faze III koja je uključivala često uzorkovanje plazme kako bi se prikupile koncentracije leuprorelinacetata tijekom prva 3 mjeseca liječenja leuprorelinacetat depoom 3,75 mg, tj. od dana 0 do dana 84 (studija CRO 04-62).

PK profil formulacije leuprorelinacetat depoa namijenjene za primjenu jednom u tri mjeseca karakteriziran je sljedećim ispitivanjem:

- PK analiza podskupine od 30 bolesnika s rakom prostate iz ispitivanja faze III koji su dobivali formulaciju leuprorelinacetata u dozi od 22,5 mg, a koja se primjenjuje jednom u tri mjeseca. PK uzorci su se prikupljali tijekom ispitivanja do dana 168 (studija GP/C/05/PRO).

Apsorpcija

Leuprorelinacetat primijenjen oralno nije aktivan zbog oskudne permeabilnosti membrana i gotovo potpune inaktivacije intestinalnim proteolitičkim enzimima. Stoga se primjenjuje parenteralno.

Za i.m. depo oblik lijeka u dozi od 3,75 mg, detektabilne vrijednosti leuprorelinacetata u plazmi zabilježene su već nakon 1 sata nakon primjene. Slijedi brzo smanjenje vrijednosti do postizanja vršne koncentracije. Vršna vrijednost se postiže do otprilike 2 dana nakon primjene. Plato je održan do 14-21 dana nakon čega opet slijedi smanjenje vrijednosti, a vrijednosti u plazmi su mjerljive i 56 dana nakon primjene.

Nisu provedena specifična *in vivo* ispitivanja biološke raspoloživosti. Podaci o stopi otpuštanja za dvije različite doze prikupljeni su iz pripadajućih pivotalnih ispitivanja, studija CRO 04-62 i studija GP/05/C/PRO. U dokumentaciji su prikazane provedene *in vitro-in vivo* korelacije.

Raspodjela (distribucija)

Dostavljeni su literaturni podaci o distribuciji u zdravih muških dobrovoljaca nakon primjene i.v. doze od 1,0 mg u bolusu. Srednja vrijednost volumena distribucije leuprorelinacetata u stanju dinamičke ravnoteže je 27 l. Nisu provedena ispitivanja distribucije lijeka što je prihvatljivo za ovaj lijek jer su podaci poznati i dostupni iz objavljenih podataka za druge lijekove iste djelatne tvari.

Eliminacija

Nisu provedena ispitivanja eliminacije lijeka što je prihvatljivo za ovaj lijek jer su podaci poznati i dostupni iz objavljenih podataka za druge lijekove iste djelatne tvari. Dostavljeni su literaturni podaci o distribuciji u zdravih muških dobrovoljaca nakon primjene i.v. doze od

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

1,0 mg u bolusu.

Farmakokinetika u ciljnoj populaciji

PK profil leuprorelinacetata namijenjenog za primjenu jednom mjesečno dobiven iz studije multiplih doza (studija CRO 04-62, PK skupina, N=12, tri uzastopne doze) potvrdio je obrazac prilagođenog otpuštanja leuprorelinacetata iz mikrosfera depo farmaceutskog oblika koji je bio dokazan u ispitivanju pojedinačne doze kod zdravih dobrovoljaca (studija CRO 03-46). Uzimajući u obzir promatrano razdoblje od 3 mjeseca (dan 0-84), C_{max} je dostignut za $30,37 \pm 22,21$ dan nakon primjene. Omjer srednjih vrijednosti AUC-a za AUC_{28-56}/AUC_{0-28} i AUC_{56-84}/AUC_{0-28} bio je 1,2. Kod većine bolesnika koncentracije leuprorelinacetata nakon primjene bile su mjerljive do 21 dan. Nakon prve primjene prva vršna vrijednost bilježi se u prvom danu, a slijede ju smanjenje te ponovno povišenje vrijednosti leuprorelinacetata od 7. dana. Slijedi razdoblje platoa do 21. dana. Prema PK analizama, otpuštanje leuprorelinacetata iz formulacije lijeka u dozi od 3,75 mg se može opisati pomoću sljedeće 4 faze: faza trenutnog otpuštanja, faza difuzijskog otpuštanja, miješana faza otpuštanja i čisto erozivna faza otpuštanja. Nisu provedena specifična ispitivanja raspodjele i eliminacije lijeka što je prihvatljivo za ovaj lijek, jer su podaci poznati i dostupni iz objavljenih podataka za druge lijekove iste djelatne tvari. Nije zabilježeno nakupljanje leuprorelinacetata.

Tijekom ispitivanja faze III (studija GP/C/05/PRO, PK skupina, N=30) za formulaciju namijenjenu za primjenu jednom u tri mjeseca, pokazan je isti PK profil kao i za formulaciju namijenjenu za primjenu jednom mjesečno. Srednje vrijednosti C_{max} bile su 46,79 ng/ml (prva doza, dan 0-84) te 48,3 ng/ml (druga doza, dan 84-168). Nakon prve primijenjene doze, C_{max} je dostignut za 1,68 sata, a nakon druge doze postignut je za 1,92 sata. Srednja vrijednost AUC_{0-t} bila je 1697 hr*ng/ml nakon prve doze i 2329 hr*ng/ml nakon druge doze. Također je potvrđen obrazac prilagođenog otpuštanja leuprorelinacetata. Prema PK analizi, otpuštanje leuprorelinacetata iz formulacije lijeka u dozi od 22,5 mg može se opisati fazom trenutnog otpuštanja koju slijedi faza miješanog difuzijsko-erozivnog otpuštanja. Nije zabilježeno nakupljanje leuprorelinacetata nakon primjene dvije doze od 22,5 mg.

Posebne populacije

Nije ispitivana farmakokinetika kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. Stariji muški bolesnici su adekvatno obuhvaćeni pivotalnim ispitivanjima.

Nositelj je u postupku izmjene odobrenja dostavio detaljan pregled literaturnih podataka, koji su kritički dovedeni u korelaciju s lijekom Lutrate depo i odobrenim indikacijama te ciljnim populacijama. Zaključeno je da se farmakokinetička svojstva leuprorelinacetata u depo obliku ne razlikuju značajno između spolova te između djece i odraslih.

Interakcije

Nisu provedena ispitivanja interakcija, ali se one niti ne očekuju. Naime, leuprorelinacetat je peptid kojeg razgrađuje primarno peptidaza. Nadalje, ne metabolizira se putem enzima citokrom P-450 i samo je između 43 - 49% lijeka vezano za proteine plazme.

IV.3 Farmakodinamika

Farmakodinamička svojstva leuprorelinacetata su dobro definirana te adekvatno prikazana u dostavljenoj dokumentaciji.

Provedena su dva klinička ispitivanja sa svrhom definiranja PK/PD profila:

- Studija faze I, primjena jednokratne doze i.m. kod 10 zdravih muških ispitanika, dizajnirana za usporedbu PK profila dvije formulacije leuprorelinacetat depoa od

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

7,5 mg koje se razlikuju u sadržaju TEC-a (formulacija A i B), provedena tijekom 56 dana (studija CRO 02-43).

- Studija faze I, primjena jednokratne doze i.m. kod 20 zdravih muških ispitanika, dizajnirana za usporedbu PK profila leuprorelinacetat depoa u dozi od 3,75 i 7,5 mg (formulacija B) i referentnih lijekova koji su se nalazili na tržištu: Lucrin depot 3,75 mg i Procrin 7,5 mg, provedena tijekom 56 dana (studija CRO 03-46).

PD profil leuprorelinacetata potvrđen je pivotalnim ispitivanjima.

Leuprorelinacetat je sintetski nonapeptidni analog lutein oslobađajućeg hormona (LHRH). Nakon vezanja na LHRH receptore hipofize, leuprorelinacetat uzrokuje početni porast cirkulirajućih vrijednosti luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH) u muškaraca i žena. U muškaraca, razine su se inicijalno povisile kao odgovor na rano otpuštanje luteinizirajućeg hormona, te pale do kastracijskih razina nakon približno 2 – 4 tjedna. U premenopausalnih žena, razine estradiola će se sniziti do postmenopausalnih razina unutar mjesec dana od početka primjene lijeka.

Opisani učinci su privremeni i reverzibilni po prestanku primjene leuprorelinacetata.

Nisu provedena ispitivanja farmakodinamičkih interakcija, no utjecaj na vrijednosti laboratorijskih testova hipofizno-gonadotropnih i gonadalnih funkcija očekuje se zbog samog mehanizma djelovanja leuprorelinacetata.

IV.4 Klinička djelotvornost

Provedena su dva pivotalna klinička ispitivanja u bolesnika s histološki potvrđenim karcinomom prostate, tj. jedno za leuprorelinacetat depo 3,75 mg (CRO 04-62) i jedno za leuprorelinacetat depo 22,5 mg (GP/C/05/PRO).

Lutrate depo u dozi od 3,75 mg (CRO 04-62)

Djelotvornost leuprorelinacetat depoa u dozi od 3,75 mg pokazana je jednim pivotalnim ispitivanjem faze III (CRO 04-62). Radi se o multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze III u kojem je jednom mjesečno, tj. svaka četiri tjedna primjenjivana i.m. injekcija leuprorelinacetat depoa u dozi od 3,75 mg kod 160 bolesnika (dobi od 48 – 90 godina) s histološki potvrđenim karcinomom prostate koji bi mogli imati koristi od androgen deprivacijske terapije (ADT). Ispitivanje je trajalo 168 dana, tj. otprilike 6 mjeseci.

Bolesnici, koji su zadovoljili uključne kriterije, primili su pojedinačnu i.m. injekciju leuprorelinacetat depoa u dozi od 3,75 mg na dan 0, te zatim svaka 4 tjedna: 28., 56., 84., 112., 140. dan.

Primarni cilj ispitivanja bio je dokaz djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka. Uz to dio bolesnika je odvojen za populacijsku PK analizu (N=12).

Primarna mjera djelotvornosti (primarni ishod) bila je proporcija bolesnika kod kojih su postignute kastracijske koncentracije testosterona ($\leq 0,5$ ng/ml) 28. dana nakon prve primjene te kod kojih su održane te vrijednosti do kraja ispitivanja (odnosno na 56., 84., 112., 140. i 168. dan), prema ukupnom broju bolesnika pogodnih za evaluaciju (ITT, engl. *intent-to-treat*). Bolesnici su klasificirani u skupinu neuspjeha u slučaju da je koncentracija testosterona bila $> 0,5$ ng/ml ili ako je vrijednost nedostajala u bilo kojoj ključnoj točki mjerenja,

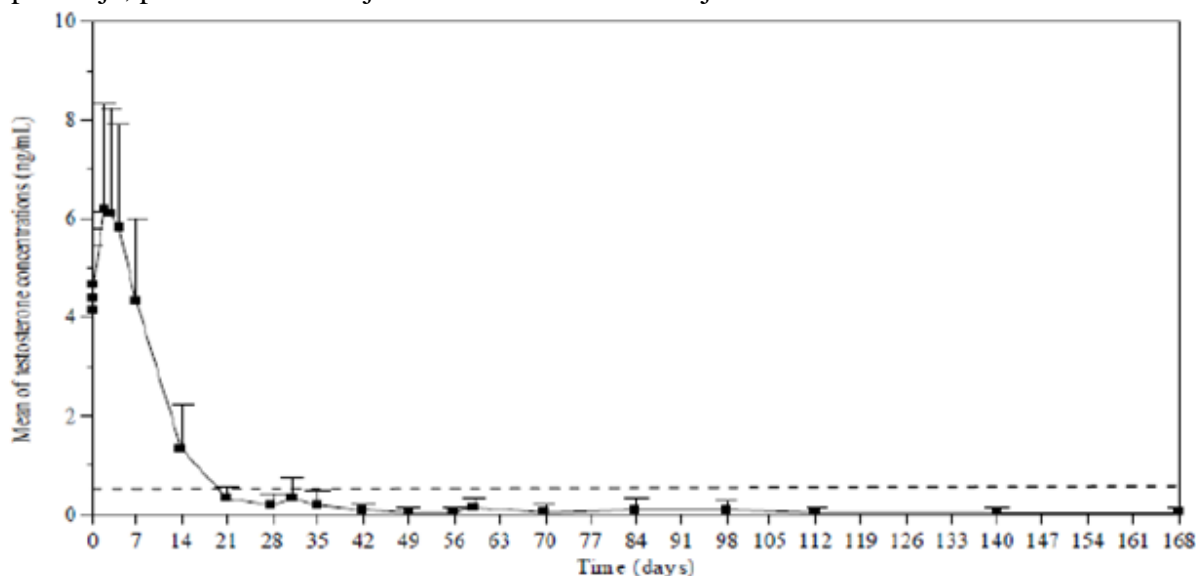
uključujući i slučajeve kada je vrijednost nedostajala zbog drugih uzroka (npr. smrt bolesnika) te slučajeve javljanja štetnih događaja.

Sekundarni ishodi bili su postotak bolesnika kod kojih je zabilježen neuspjeh terapije prema ukupnom broju bolesnika pogodnih za evaluaciju, serumske vrijednosti LH, FSH i PSA, WHO/ECOG procjena općeg tjelesnog stanja bolesnika, koštana bol, urinarni simptomi i urinarna bol nakon primjene lijeka.

Ukupno 160 bolesnika primilo je barem jednu dozu ispitivanog lijeka te su uključeni u ITT populaciju za analizu svih sekundarnih ishoda djelotvornosti i u analizu sigurnosti primjene. 157 bolesnika iz ITT populacije bilo je pogodno za cjelokupnu evaluaciju pa su oni uključeni u analizu primarnog ishoda.

Rezultati pivotalnog ispitivanja faze III za leuprorelinacetat depo u dozi od 3,75 mg pokazali su kako je lijek djelotvoran. Kao primarni ishod korištena je koncentracija testosterona što se smatra prihvatljivim surogatnim markerom djelotvornosti u kliničkom ispitivanju kod bolesnika s uznapredovalim rakom prostate. Nakon prve doze srednja vrijednost testosterona je naglo porasla od bazičnih vrijednosti ($4,119 \pm 1,341$ ng/ml) te treći dan dosegla vršnu vrijednost (C_{max}) $6,598 \pm 2,249$ ng/ml. Srednja vrijednost t_{max} bila je $2,656 \pm 1,349$ dana. Nakon tog početnog, naglog, očekivanog porasta koncentracija, kastracijske vrijednosti testosterona ($\leq 0,5$ ng/ml) postignute su do 28. dana kod 96,8% bolesnika i održane tijekom ispitivanja (168 dana) uz zadovoljavajući binomni test ($p = 0,000094$) pri 95% CI = 92,7 – 99,0.

Niže je slikovni prikaz srednje vrijednosti testosterona \pm SD u plazmi tijekom predmetnog ispitivanja, preuzet iz dostavljene kliničke dokumentacije.



Provedena je dodatna analiza primarnog ishoda za populaciju s uznapredovalim ili lokalno uznapredovalim stadijem raka prostate. Ta analiza bila je potrebna, jer bolesnici uključeni u ispitivanje nisu bili reprezentativni za ciljnu populaciju kojoj je namijenjeno liječenje GnRH agonistima. U populaciji s uznapredovalim ili lokalno uznapredovalim stadijem raka prostate pokazana je djelotvornost u 96,8% sa 86% snagom dvostranog binomnog testa ($\alpha = 0,05$), uz $p = 0,014488$ i 95% CI = 88,8 – 99,6%. Iako se radi o relativno malom broju bolesnika, kojima je zapravo namijenjena terapija leuprorelinacetatom, rezultati su vrlo slični za cijelu ispitivanu populaciju. Pokazano je kako je postignut primarni ishod neovisno o stadiju bolesti. Sekundarni ishodi također podupiru djelotvornost.

Lutrate depo u dozi od 22,5 mg (GP/C/05/PRO)

Nakon dokaza djelotvornosti i sigurnosti primjene leuprorelinacetat depoa u dozi od 3,75 mg, proizvođač lijek je razvio formulaciju lijeka u dozi od 22,5 mg namijenjenu primjeni jednom u tri mjeseca. Provedeno je pivotalno ispitivanje faze III jednakog dizajna kao i za formulaciju namijenjenu primjeni jednom mjesečno (GP/C/05/PRO). Radi se o multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze III u kojem je jednom u tri mjeseca, tj. svakih 84 dana primjenjivana i.m. injekcija leuprorelinacetat depoa u dozi od 22,5 mg kod 161 (uključeno 163 bolesnika, no 2 nisu završila ispitivanje) bolesnika (dobi od 47 – 91 godina) s histološki potvrđenim karcinomom prostate koji bi mogli imati koristi od ADT-a. Ispitivanje je trajalo 168 dana, tj. otprilike 6 mjeseci.

Bolesnici, koji su zadovoljili uključne kriterije, primili su pojedinačnu i.m. injekciju leuprorelinacetat depoa u dozi od 22,5 mg na dan 0, te zatim nakon 3 mjeseca, 84. dana.

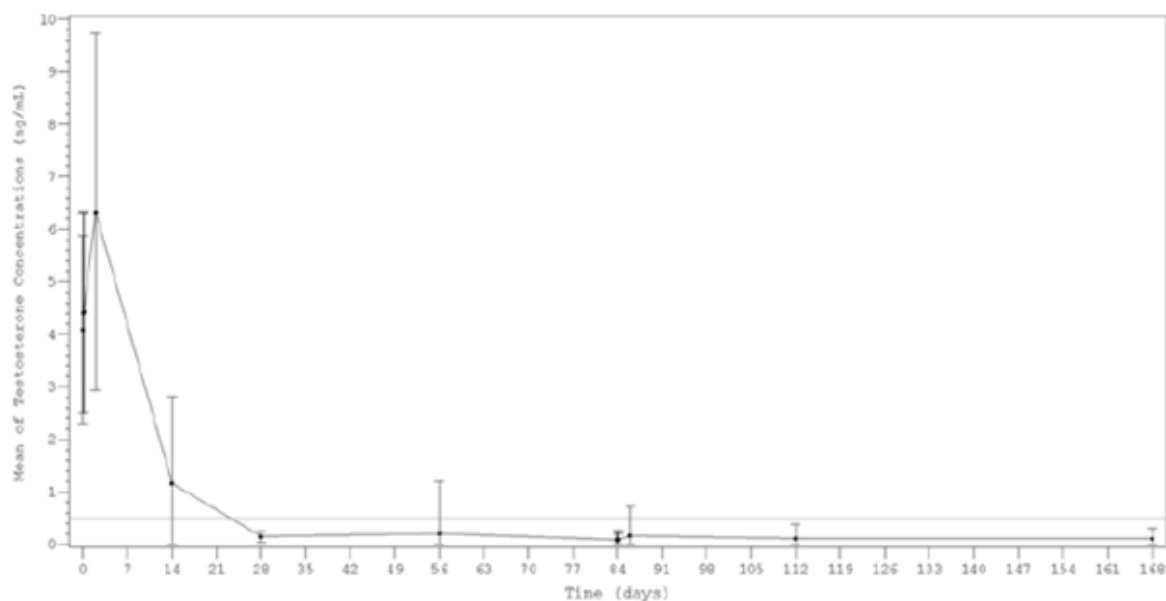
Primarni cilj ispitivanja bio je dokaz djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka. Uz to dio bolesnika je odvojen za populacijsku PK analizu (N=30).

Primarna mjera djelotvornosti (primarni ishod) bila je proporcija bolesnika kod kojih su postignute kastracijske koncentracije testosterona ($\leq 0,5$ ng/ml) na tri ključne vremenske točke – 28., 84. i 168. dan, prema ukupnom broju bolesnika pogodnih za evaluaciju (ITT). Bolesnici su klasificirani u skupinu neuspjeha u slučaju da je koncentracija testosterona bila $> 0,5$ ng/ml ili ako je vrijednost nedostajala u bilo kojoj ključnoj točki mjerenja, uključujući i slučajeve kada je vrijednost nedostajala zbog drugih uzroka (npr. smrt bolesnika) te slučajeve javljanja štetnih događaja.

Sekundarni ishodi bile su sljedeće vrijednosti za testosteron: C_{max} , C_{min} , C_{wk4} , C_{wk12} , t_{max} , t_{min} , AUC_{0-t} , AUC_{0-4wk} , AUC_{0-12wk} ; vrijeme do postizanja kastracijskih vrijednosti testosterona (T_{lag}), serumske vrijednosti LH, FSH i PSA, WHO/ECOG procjena općeg tjelesnog stanja bolesnika, koštana bol, urinarni simptomi i urinarna bol nakon primjene lijeka.

Ukupno 163 bolesnika primilo je barem jednu dozu ispitivanog lijeka te je 161 bolesnik uključen u ITT populaciju za analizu primarnog ishoda i svih sekundarnih ishoda djelotvornosti. U PP (engl. *per protocol*) populaciju uključeno je 146 bolesnika.

Rezultati pivotalnog ispitivanja faze III za leuprorelinacetat depo u dozi od 22,5 mg pokazali su kako je lijek djelotvoran. Kao primarni ishod korištena je koncentracija testosterona što se smatra prihvatljivim surogatnim markerom djelotvornosti u kliničkom ispitivanju kod bolesnika s uznapredovalim rakom prostate. Od 161 bolesnika uključenog u analizu, 158 (98,1%) postiglo je kastracijske vrijednosti testosterona uz zadovoljavajući binomni test i dvostrani 95% CI = 94,7 – 99,6% koji potvrđuju rezultate ispitivanja. Nakon prve doze srednja vrijednost testosterona je naglo porasla od bazičnih vrijednosti ($4,09 \pm 1,79$ ng/ml) te treći dan dosegla vršnu vrijednost (C_{max}) $6,33 \pm 3,40$ ng/ml. Srednja vrijednost t_{max} bila je $1,89 \pm 1,34$ dana. Nakon tog početnog, naglog, očekivanog porasta koncentracija, kastracijske vrijednosti testosterona ($\leq 0,5$ ng/ml) postignute su 28. dan kod 98,7% bolesnika (157/159). Još stroži kriterij vrijednosti koncentracije testosterona od $\leq 0,2$ ng/ml postignut je kod 78,0% bolesnika (124/159). Na kraju ispitivanja, 168. dan kod 99,3% bolesnika (150/151) održane su kastracijske vrijednosti, a kod 90,7% (137/151) vrijednosti testosterona bile su $\leq 0,2$ ng/ml. Niže je slikovni prikaz srednje vrijednosti testosterona \pm SD u plazmi tijekom predmetnog ispitivanja, preuzet iz dostavljene kliničke dokumentacije.



Sekundarni ishodi također podupiru djelotvornost.

Endometrioza

Kao potpora indikaciji endometrioze dostavljene su literaturne reference i kritički osvrt kliničkog stručnjaka. Leuprorelin, kao LHRH agonist, stvara hipoestrogeno stanje koje suprimira proliferaciju stanica endometrija i smanjuje simptome endometrioze.

Dostavljene literaturne reference obuhvaćaju randomizirane kontrolirane dvostruko-slijepa studije faze III. Kao pivotalni dokazi smatraju se rezultati studija M86-031 i M86-039 u kojima je leuprorelinacetat u dozi od 3,75 mg (Enantone/Lupron) uspoređivan s placebom odnosno aktivnom kontrolom (danazol). Svi dokazi, uključujući ekstenzivni Cochrane sustavni pregled literature (41 studija, 4935 bolesnica), jednoglasno podržavaju primjenu leuprorelina u indikaciji endometrioze. Dodatno, priložene su stručne smjernice koje također navode primjenu leuprorelina u predloženoj indikaciji, kao druge linije terapije.

Fibroidi maternice

Kao potpora indikaciji liječenja fibroida maternice dostavljene su literaturne reference i kritički osvrt kliničkog stručnjaka.

Za indikaciju liječenja fibroida maternice dostavljeni su podaci iz četiri pivotalne randomizirane placebo kontrolirane dvostruko-slijepa studije faze III. Dodatno je primjena leuprorelinacetata potkrijepljena i ostalim dokazima, uključujući sustavne preglede i stručne smjernice. Postoji dovoljno dokaza za primjenu leuprorelinacetata prije miomektomije ili histerektomije zbog fibroida maternice. Njegova primjena smanjuje volumen fibroida i uterusa, te dovodi do poboljšanja hematoloških parametara.

Rak dojke

Kao potpora indikaciji liječenja raka dojke kod pre- i perimenopauzalnih žena dostavljene su literaturne reference i kritički osvrt kliničkog stručnjaka.

Priloženo je 6 pivotalnih kliničkih studija koje su ispitivale primjenu leuprorelinacetata depona u liječenju ranog i uznapredovalog raka dojke. Iako je u nekim studijama primjenjivan leuprorelin u različitoj dozi ili režimu primjene, rezultati se smatraju relevantnima i primjenjivima za predmetni lijek. Udio bolesnica kod kojih je postignuta supresija funkcije ovarija bio je visok, a radi se o postmenopauzalnim razinama estrogena. Klinički stručnjak je adekvatno analizirao mogućnost ekstrapolacije različitih doza i režima primjene leuprorelida.

Nadalje, učinjena je analiza 28 kliničkih studija u kojima se leuprolid primjenjivao u različitim režimima liječenja, kao monoterapija ili kao adjuvantna terapija, te je u dokumentaciji dana detaljna analiza podataka. Korist primjene se smatra dokazanom, što potvrđuju i stručne smjernice.

Očuvanje funkcije jajnika

Kao potpora indikaciji očuvanja funkcije jajnika u premenopauzalnih žena s neoplazijama, liječenih kemoterapijom, u kojih je moguće preuranjeno oštećenje funkcije jajnika dostavljene su literaturne reference i kritički osvrt kliničkog stručnjaka.

Dostavljeni su podaci o dvije randomizirane kliničke studije koje su uspoređivale lijek Enantone 3,75 mg s kemoterapijom vs. kemoterapija. Leuprolid depo primijenjen prije i tijekom kemoterapije učinkovito je reducirao rizik preuranjenog gubitka funkcije jajnika u premenopauzalnih žena u usporedbi s kemoterapijom bez leuprolida. Ponovno uspostavljanje menstrualnog ciklusa i stopa trudnoća bili su viši u grupama koje su dobivale leuprolid. Nadalje, dostavljeni su dokazi djelotvornosti očuvanja funkcije jajnika za grupu lijekova LHRH agonista. Primjenu LHRH agonista preporučuju i stručne smjernice kao terapijsku opciju koju treba uzeti u obzir te individualno razmotriti.

Centralni preuranjeni pubertet

Kao potpora indikaciji liječenja centralnog preuranjenog puberteta dostavljene su literaturne reference i kritički osvrt kliničkog stručnjaka.

Dostavljeni su podaci dvije, prema kliničkom stručnjaku pivotalne, kliničke studije (M90-516 i P90-053), koje imaju manjkavosti u vidu nerandomiziranosti, nezaslijepljenosti i manjka komparatora, no mehanizam djelovanja leuprorelina kod ovog poremećaja je jasan. Leuprorelin je učinkovito snizio vrijednosti gonadotropina na pretpubertetske vrijednosti u djece s centralnim preuranjenim pubertetom, što je dovelo do regresije ili zaustavljanja napredovanja sekundarnih spolnih karakteristika. Djelotvornost leuprorelina u predloženoj indikaciji dodatno je poduprta i drugim studijama i stručnim smjernicama.

IV.5 Klinička sigurnost

Jedan od ciljeva provedena dva pivotalna ispitivanja (faza III) za leuprorelinacetat depo u dozi od 3,75 mg (CRO 04-62) i za leuprorelinacetat depo u dozi od 22,5 mg (GP/C/05/PRO) bio je određivanje sigurnosnog profila. U populaciju za analizu sigurnosti uključeni su svi bolesnici koji su primili barem jednu dozu ispitivanog lijeka.

Populacija bolesnika uključena u klinički program razvoja lijeka u dozama od 3,75 mg i 22,5 mg predstavlja ciljnu populaciju za lijekove indicirane za palijativno liječenje.

Sigurnosni podaci prikupljeni su i provedenim ispitivanjima faze I (CRO-02-43 i CRO-03-46), no osnova za opis kliničke sigurnosti su pivotalna ispitivanja s obzirom da su provedena u ciljnoj populaciji.

Izloženost ispitanika lijeku u pivotalnim ispitivanjima adekvatno je prikazana u dostavljenoj dokumentaciji. Dodatno, zamjetan je broj ispitanika za koje su dostupni podaci o dugoročnoj izloženosti (6 mjeseci) što omogućava bolju ocjenu sigurnosti primjene.

U dostavljenoj dokumentaciji opisane su nuspojave koje se mogu podijeliti na one objašnjive supresijom testosterona (npr. navale vrućine, pojačano znojenje, slabost, malaksalost, erektilna disfunkcija) i one koje se javljaju na mjestu primjene (npr. bol, eritem, induracija, iritacija, nelagoda, stvaranje modrica).

U provedenim pivotalnim ispitivanjima kod većine bolesnika su zabilježeni štetni događaji.

U pivotalnom ispitivanju za leuprorelinacetat depo u dozi od 3,75 mg (CRO 04-62) za većinu bolesnika prijavljen je štetni događaj (80,6%). 53,8% bolesnika imalo je jednu ili više nuspojava, tj. štetnih događaja koji su ocijenjeni povezanim s primijenjenim lijekom. Najčešće je prijavljen događaj navala vrućine (45% bolesnika), a smatra se povezanim s primijenjenim lijekom. Dva događaja navale vrućine (1,3% bolesnika) ocijenjena su kao teška. I za ostale događaje, ocijenjene povezanim s primjenom lijeka (tj. nuspojave), smatra se da se većinom radi o fiziološkim posljedicama supresije testosterona (npr. 6,3% umor, 1,3% astenija, 3,8% hiperhidroza, 3,1% glavobolja, 3,1% noćno znojenje, 1,3% erektilna disfunkcija). Kod 18,1% bolesnika zabilježeni su lokalni štetni događaji. Najčešće zabilježene nuspojave na mjestu primjene lijeka bile su bol na mjestu primjene injekcije (8,1%), iritacija na mjestu primjene injekcije (4,4%), nelagoda na mjestu primjene injekcije (1,9%), stvaranje modrica i eritem na mjestu primjene injekcije (1,3% i 1,3%). Samo je u jednom slučaju bol na mjestu primjene injekcije karakterizirana kao teška.

U pivotalnom ispitivanju za leuprorelinacetat depo u dozi od 22,5 mg (GP/C/05/PRO) za većinu bolesnika prijavljen je štetni događaj (96,9%). 84,0% bolesnika imalo je više štetnih događaja. Kod 141 bolesnika (86,5%) zabilježeni su štetni događaji koji su ocijenjeni kao povezani s primijenjenim lijekom. Najčešća nuspojava bila je navala vrućine (77,3%). 3,1% slučajeva navala vrućina ocijenjena je teškom. Za većinu događaja se smatra kako su fiziološka posljedica supresije testosterona, a ne direktnog učinka lijeka (npr. 77,3% navale vrućine, 9,8% umor, 4,3% astenija, 3,1% hiperhidroza, 1,2% erektilna disfunkcija). Često su još, između ostalih štetnih događaja, zabilježeni koštana bol 3,1% i mučnina 3,1%. Manje često zabilježeni su artralgijska (0,6%) i mišićno-koštana bol (0,6%). Najčešće zabilježene nuspojave na mjestu primjene lijeka bile su bol na mjestu primjene injekcije (10,4%), eritem na mjestu primjene injekcije (3,1%) i induracija na mjestu primjene injekcije (2,5%).

Na primjeren način su opisani ozbiljni štetni događaji i jedan smrtni ishod zabilježeni u pivotalnim ispitivanjima. Radilo se o malom broju ozbiljnih nuspojava, a smrtni ishod je ocijenjen nepovezanim s primijenjenim lijekom.

U kliničkom ispitivanju za leuprorelinacetat depo u dozi od 3,75 mg (CRO 04-62) kod 12,5% bolesnika zabilježeni su ozbiljni štetni događaji. Od 26 ozbiljnih štetnih događaja, 2 su ocijenjena povezanim s primijenjenim lijekom. Radilo se o vrućici i boli u leđima kod istog bolesnika. Smatra se kako su posljedica pogoršanja koštanih metastaza koje su bile prisutne pri uključivanju bolesnika u ispitivanje što je kršenje uključivih i isključivih kriterija. Smrtni ishod je nastao uslijed progresije bolesti i ocijenjen je nepovezanim s primijenjenim lijekom.

U kliničkom ispitivanju za leuprorelinacetat depo u dozi od 22,5 mg (GP/C/05/PRO) kod 7,4% bolesnika zabilježeni su ozbiljni štetni događaji. Radilo se o 14 ozbiljnih štetnih događaja koji je u jednom slučaju ocijenjen povezanim s primijenjenim lijekom (infarkt miokarda). Povezanost je ocijenjena kao „nije vjerojatna“. Niti jedan bolesnik nije isključen iz ispitivanja zbog štetnog događaja te nije zabilježen smrtni slučaj tijekom ispitivanja.

U pivotalnom ispitivanju za leuprorelinacetat depo u dozi od 3,75 mg (CRO 04-62) dva su bolesnika (1,3%) isključena iz ispitivanja zbog štetnih događaja, no samo su 2 (od 3) štetna događaja kod jednog bolesnika ocijenjena povezanim s primijenjenim lijekom. Radilo se o polakizuriji i pruritusu (u okcipitalnoj regiji).

U kliničkoj dokumentaciji opisani su još neki aspekti sigurnosti primjene leuprorelinacetata. Liječenje leuprorelinacetatom može uzrokovati egzacerbaciju znakova i simptoma bolesti tijekom nekoliko prvih tjedana, tzv. rasplamsavanje bolesti koje je popraćeno koštanom boli. Ostali mogući simptomi rasplamsavanja bolesti uključuju opstruktivnu uropatiju, neurološke

simptome i nagli razvoj paraplegije kod bolesnika s opasnošću od kompresije kralježničke moždine zbog epiduralnih metastaza. Nadalje, dan je osvrt na opisane slučajeve smanjenja gustoće kostiju kod dugotrajne primjene LHRH analoga i moguće javljanje znakova osteoporoze. Za ovu klasu lijekova opisano je moguće javljanje QT prolongacije, depresije i promjena raspoloženja.

Ne očekuju se farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima s obzirom da se oko 46% (43 – 49%) leuprorelinacetat veže za proteine plazme i da se radi o peptidu kojeg razgrađuju peptidaze, a ne enzimu citokrom P-450.

Sigurnosni profil lijeka Lutrate depo u indikaciji endometrioze temeljen je na podacima za lijek Enantone i njegovom kliničkom razvoju. S obzirom na farmakodinamička svojstva leuprorelinacetata, ocjenjuje se kako se podaci mogu ekstrapolirati.

U monoterapiji najčešće zabilježene nuspojave u pivotalnim studijama (M86-031 i M86-039) bile su: navale vrućine, glavobolja, vaginitis, nesаница, depresija/emocionalna nestabilnost, nervoza, mučnina/povraćanje, promjene tjelesne težine, omaglica, smanjeni libido, bol.

Kad je leuprorelin primijenjen kao *add-on* terapija (studije M92-878 i M97-777), najčešće zabilježene nuspojave bile su: navale vrućine, vaginitis, depresija/emocionalna nestabilnost, nesаница/poremećaj spavanja, omaglica/vrtoglavica, promjene tjelesne težine, mučnina/povraćanje, glavobolja/migrena, astenija, bol.

Sigurnosni profil lijeka Lutrate depo u indikaciji fibroida maternice temeljen je na podacima za lijek Enantone i njegovom kliničkom razvoju. S obzirom na farmakodinamička svojstva leuprorelinacetata, ocjenjuje se kako se podaci mogu ekstrapolirati.

Najčešće zabilježene nuspojave u kontroliranim kliničkim studijama faze III bile su: vazodilatacija, glavobolja, vaginalna infekcija, astenija, depresija, artralgiја, depresija, emocionalna nestabilnost, nervoza, nesаница. Za tri studije postoji podatak da je 5% (3/65) bolesnica prijevremeno prekinulo terapiju leuprorelinom zbog nuspojava. Sigurnosni profil leuprorelina je konzistentan s onim u indikaciji endometrioze.

Sigurnosni profil lijeka Lutrate depo u indikaciji raka dojke temeljen je na podacima za lijek Enantone i njegovom kliničkom razvoju. U studiji B02/EC008 (TABLE) primjenjivane su više doze leuprorelina od 11,25 mg u režimu svakih 12 tjedana. U studiji CPH-101 uspoređivane su doze leuprorelina od 3,75 mg (svaka 4 tjedna) i 11,25 mg (svakih 12 tjedana) uz tamoksifen. S obzirom na farmakodinamička svojstva leuprorelinacetata, ocjenjuje se kako se podaci mogu ekstrapolirati.

U studiji CPH-101 za dozu leuprorelina od 3,75 mg sljedeće nuspojave zabilježene su nešto češće nego za leuprorelin 11,25 mg: osjećaj topline, glavobolja (tupa), mučnina, znojenje, omaglica. Sigurnosni profil leuprorelina u indikaciji raka dojke je sličan onima u indikacijama endometrioze i fibroida maternice.

Sigurnosni profil lijeka Lutrate depo u indikaciji očuvanja funkcije jajnika temeljen je na podacima za lijek Enantone i njegovom kliničkom razvoju. S obzirom na farmakodinamička svojstva leuprorelinacetata, ocjenjuje se kako se podaci mogu ekstrapolirati.

U studiji Song 2013 većina zabilježenih nuspojava bila je povezana s kemoterapijom. One povezane s primjenom leuprorelinacetata uključivale su navale vrućine, promjene raspoloženja i urogenitalne simptome.

Sigurnosni profil lijeka Lutrate depo u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji centralnog preuranjenog puberteta temeljen je na podacima za lijek Enantone i njegovom kliničkom

razvoju. S obzirom na farmakodinamička svojstva leuprorelinacetata, ocjenjuje se kako se podaci mogu ekstrapolirati.

U pivotalnim sudijama (M90-516 i P90-053) najčešće zabilježene nuspojave u pedijatrijskoj populaciji bile su: reakcije na mjestu primjene, emocionalna nestabilnosti, osip, vaginitis/vaginalno krvarenje/vaginalni iscjedak, glavobolja i bol.

IV.6 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.7 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 Lutrate depo.

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 provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za lijek *Lutrate Depot 3.75 mg powder and solvent for suspension for injection*, prihvaćenog u sklopu DCP postupka.

Nakon odobrenja dodatnih indikacija za lijek Lutrate depo 3,75 mg provedeno je cjelovito ispitivanje razumljivosti upute o lijeku Lutrate depo 3,75 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem. Razumljivost Upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100./18.). Ispitana je razumljivost upute o lijeku na hrvatskom jeziku.

Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Lutrate depo je odgovarajuće farmaceutske kakvoće, a kliničkim ispitivanjem dokazana je djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka u liječenju bolesnika s uznapredovalim rakom prostate.

Djelotvornost lijeka Lutrate depo u dozi od 3,75 mg kod bolesnika s uznapredovalim rakom prostate pokazana je jednim pivotalnim ispitivanjem faze III (CRO 04-62). Radi se o multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze III u kojem je jednom mjesečno, tj. na dan 0 i 28., 56., 84., 112., 140. dan primjenjivana i.m. injekcija leuprorelinacetat depoa u dozi od 3,75 mg kod 160 bolesnika (srednja dob 71,6 godina) s histološki potvrđenim karcinomom prostate koji bi mogli imati koristi od ADT-a. Ispitivanje je trajalo 168 dana, tj. otprilike 6

mjeseci. Rezultati pivotalnog ispitivanja faze III za leuprorelinacetat depo u dozi od 3,75 mg pokazali su kako je lijek djelotvoran.

Nakon dokaza djelotvornosti i sigurnosti primjene leuprorelinacetat depoa u dozi od 3,75 mg, proizvođač lijeka je razvio formulaciju lijeka u dozi od 22,5 mg namijenjenu primjeni jednom u tri mjeseca. Provedeno je pivotalno ispitivanje faze III jednakog dizajna kao i za formulaciju namijenjenu primjeni jednom mjesečno (GP/C/05/PRO). Radi se o multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze III u kojem je jednom u tri mjeseca, tj. na dan 0 i 84. dana primijenjena i.m. injekcija leuprorelinacetat depoa u dozi od 22,5 mg kod 161 (uključeno 163 bolesnika, no 2 nisu završila ispitivanje) bolesnika (srednja dob 71,0 godina) s histološki potvrđenim karcinomom prostate koji bi mogli imati koristi od ADT-a. Ispitivanje je trajalo 168 dana, tj. otprilike 6 mjeseci. Rezultati pivotalnog ispitivanja faze III za leuprorelinacetat depo u dozi od 22,5 mg pokazali su kako je lijek djelotvoran.

Jedan od ciljeva provedena dva pivotalna ispitivanja bio je i određivanje sigurnosnog profila. Zabilježene nuspojave mogu se podijeliti na one objašnjive supresijom testosterona (npr. navale vrućine, pojačano znojenje, slabost, malaksalost, erektilna disfunkcija) i one koje se javljaju na mjestu primjene (npr. bol, eritem, induracija, iritacija, nelagoda, stvaranje modrica).

Nositelj odobrenja se u svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka Lutrate depo 3,75 mg u svim ostalim indikacijama povezo na ekstenzivne podatke o djelotvornosti i sigurnosti koji postoje u objavljenoj znanstvenoj literaturi za lijekove drugih nositelja odobrenja, prvenstveno za lijek Enantone. Nositelj odobrenja dostavio je dokaze o ekvivalentnosti u pogledu fizikalno-kemijskog sastava lijekova različitih nositelja odobrenja. A, s obzirom na farmakodinamička svojstva leuprorelinacetata, očekuje se i terapijska ekvivalencija.

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 ocijenio da je odnos koristi i rizika za lijekove Lutrate depo 3,75 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem i Lutrate depo 22,5 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem povoljan te je izdao odobrenje za stavljanje u promet ovih lijekova 28. veljače 2018. godine.

POPIS KORIŠTENIH LITERATURNIH REFERENCI:

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2013.
2. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1596-605.
3. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2011;59(4):572-83.
4. Neutel CI, Gao RN, Blood PA, Gaudette LA. The changing age distribution of prostate cancer in Canada. *Can J Public Health.* 2007;98(1):60-4.

VII. REGULATORNI POSTUPCI NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOJI SU UTJECALI NA IZMJENU JAVNOG IZVJEŠĆA O OCJENI DOKUMENTACIJE O LIJEKU

Regulatorni postupak	Izmjene u informacijama o lijeku	Datum početka postupka	Datum završetka postupka	Odobreno/odbijeno
Izmjena tip II C.I.6.a – indikacija x 5	SPC dio 4.1-4.8, 5.1 PIL dio 1, 2, 3, 4	30.12.2019.	03.09.2020.	odobreno
Izmjena tip IB C.I.z – ispitivanje razumljivosti upute o lijeku	/	19.04.2021.	07.01.2022.	odobreno